

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 42

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques ROBERT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 8 novembre 1934, à METZ (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juillet 1959

**INTÉRÊT DE L'EMPLOI
DE LA BUTAZOLIDINE
DANS LA THERAPEUTIQUE
DES INFARCTUS DU MYOCARDE
ET DES CORONARITES**

Président: M. MICHON, Professeur

IMPRIMERIE REINERT

Gérant: J. MIGNAN

11, Avenue Leclerc - METZ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

pour

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jacques ROBERT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 8 novembre 1934, à METZ (Moselle)

Présentée et soutenue publiquement le 10 Juillet 1959

**INTÉRÊT DE L'EMPLOI
DE LA BUTAZOLIDINE
DANS LA THÉRAPEUTIQUE
DES INFARCTUS DU MYOCARDE
ET DES CORONARITES**

Président du Jury: M. MICHON, Professeur

Membres du Jury: M. FRANCK, Professeur

M. DE LAVERGNE, Professeur

M. MATHIEU, Docteur.

IMPRIMERIE REINERT

Gérant: J. MIGNAN

11, Avenue Leclerc - METZ



UNIVERSITÉ DE NANCY

FACULTÉ DE MÉDECINE

Doyen : M. P. SIMONIN

Assesseur : M. C. FRANCK

Secrétaire : M. P. RADUREAU

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEIN et Jacques PARISOT

Professeurs Honoraires

MM. BOUIN, ANCEL, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHINSHOLZ, SANTENOISE,
CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL.

Professeurs

Anatomie	M. BEAU
Anatomie pathologique	M. FRORENTIN
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY
Chimie biologique	M. WOLFF
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT
Clinique chirurgicale B	M. BODART
Clinique gynécologique	M. BERTRAND
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL
Clinique médicale infantile	M. NEIMANN
Clinique obstétricale	M. VERMELIN
Clinique ophtamologique	M. THOMAS
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD
Clinique de la tuberculose	M. SIMONIN
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL
Histologie	M. LEGAIT
Hydro thérapeutique et climatologie	M. MERKLEN
Hygiène et médecine sociale	M. MELNOTTE
Médecine légale	M. HEULLY
Médecine du travail et réadaptation professionnelle et sociale	M. PIERQUIN
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL
Physiologie	M. FRANCK
Physique	M. BURG
Stomatologie	M. HOUPERT
Thérapeutique	M. LOUYOT

Professeur à titre personnel

Physiologie	M. GRANDPIERRE
-------------------	----------------

Professeur sans chaire

Obstétrique	M. HARTEMANN J.
Histologie	M. DOLLANGER

Maîtres de conférences agrégés

Anatomie	M. CAYOTTE
Anatomie pathologique	M. RAUBER
Bactériologie	M. DE LAVERGNE
Chimie	M. PAYSANT
	M. SENAULT
Hygiène	M. DEBRY
Pathologie expérimentale	M. SADOUL
Pharmacologie	M. LAMARCHE
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physique	M. MARTIN
	(délégué)

Agrégés

Chirurgie	M. LOCHARD
Chirurgie	M. BENICHOUX
Chirurgie	M. SOMMELET
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSIDIER
	(délégué)
Dermatologie	M. BEUREY
Médecine	M. FAIVRE
Médecine	M. HARTEMANN P
Médecine	M. DUREUX
Médecine	M. LARCAN
Médecine infantile	M. PIERSON M.
Neurologie	M. ARNOULD G.
Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE
Obstétrique	M. RIBON
Ophtalmologie	M. ALGAN
Oto-rhino- laryngologie	M. GOSSEREZ
Pneumo-phtisiologie	M. LAMY

Chargés de cours

Anatomie médico-chirurgicale	M. CAYOTTE, Maître de Conf. agrégé
Cardiologie	M. MATHIEU
Chirurgie et Orthopédie infantiles	M. BEAU, Professeur
Gériâtrie	M. HERBEUVAL Professeur
Hématologie et transfusion sanguine	M. REMIGY
Maladies infectieuses	M. GERBAUT
Maladies mentales	M. HACQUARD
Ophtalmologie	M. CORDIER Agrégé libre
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN Prof. sans chaire
Physiologie obstétricale	M. RICHON Agrégé libre
Psychiatrie infantile	M. MEIGNANT
Sémiologie et propédeutique chirurgicales	M. ANDRE Agrégé libre

Agrégés libres

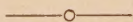
Chirurgie	M. PIETRA
Chirurgie	M. ARNULF
Chirurgie	M. ANDRE

Obstétrique	M. RICHON
Ophtalmologie	M. CORDIER

Enseignements complémentaires

Certificats d'études spéciales, diplômes et attestations d'études

Anesthésiologie	M. CHALNOT, Professeur
Bactériologie médicale et technique	M. BODART, Professeur
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports ..	M. HELLUY, Professeur
Cardiologie	M. MERKLEN, Professeur
Chirurgie générale	M. MATHIEU, Chargé de cours
	M. CHALNOT, Professeur
	M. BODART, Professeur
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU, Professeur
Dermato-vénéréologie	M. SEUREY, Agrégé
Endocrinologie clinique	M. HARTEMANN P., Agrégé
Génétique	M. NEIMANN, Professeur
Gynécologie	M. BERTRAND, Professeur
	M. DELACOTE, Chargé de cours
Hématologie	M. MICHON, Professeur
	M. REMIGY, Chargé de cours
Hydrologie et climatologie	M. MERKLEN, Professeur
Hygiène, action sanitaire et sociale	M. SENAULT, Agrégé
	M. MELNOTTE, Professeur
	M. DEBRY, Agrégé
Electro-radiologie	M. ROUSSEL, Professeur
Médecine aéronautique	M. MERKLEN, Professeur
	M. FRANCK, Professeur
	M. GRANDPIERRE, Professeur
Médecine générale	M. KISSEL, Professeur
	M. MICHON, Professeur
Médecine légale	M. HEULLY, Professeur
Médecine de travail	M. PIERQUIN, Professeur
Neuro-psychiatrie	M. KISSEL, Professeur
	M. ARNOULD G., Agrégé
	M. MEIGNANT, Chargé de cours
	M. HACQUARD, Chargé de cours
Obstétrique	M. VERMELIN, Professeur
	M. HARTEMANN G., Pr. sans chaire
	M. RIBON, Agrégé
Ophtalmologie	M. THOMAS, Professeur
	M. CORDIER, Agrégé libre
Oto-rhino-laryngologie	M. GRIMAUD, Professeur
Pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN, Professeur
	M. PIERSON M., Agrégé
Pneumo-phthisiologie	M. SIMONIN, Professeur
	M. LAMY, Agrégé
	M. BRIQUEL, Chargé de cours
Rhumatologie	M. LOUYOT, Professeur
Serologie	M. HELLUY, Professeur
Stomatologie	M. GOSSEREZ, Agrégé
Urologie	M. GUILLEMIN, Professeur.



La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur MICHON

Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

*qui nous a permis de suivre plusieurs malades
de son service et de publier nos observations.
Il nous a fait le grand honneur d'accepter la
présidence de cette thèse. Qu'il soit assuré de
notre respectueuse reconnaissance.*

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur FRANK

Professeur de Physiologie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Hommages respectueux

Monsieur le Professeur DE LAVERGNE

Agrégé de Bactériologie
Maître de conférences

Nous lui savons gré de la facilité qu'il nous a accordée pour obtenir, au cours de notre expérimentation, de multiples résultats biologiques, en particulier les taux des transaminases sériques.

Monsieur le Docteur MATHIEU A.

Médecin des Hôpitaux
Chargé de cours de Cardiologie
Officier de la Légion d'Honneur

Durant une année, sous sa bienveillante direction, nous avons pu observer les résultats de l'essai thérapeutique dont il est l'instigateur. Nous le remercions de la confiance qu'il a placée en nous, en nous réservant ce travail, et de l'aide précieuse qu'il n'a cessé de nous accorder.

Respectueux Hommages.

A Monsieur le Médecin-Général GIRAUD

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Médecin-Colonel MUNARET

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Sédillot
Officier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Médecin-Colonel MABILLE

Chirurgien des Hôpitaux Militaires

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel ABLARD

Médecin des Hôpitaux Militaires

A Monsieur le Médecin-Commandant ARMAND

Médecin des Hôpitaux Militaires

*A son contact, nous avons parfait notre formation
médicale, au cours de l'année passée dans son
service.*

*Il est pour une grande part, à l'origine de ce
travail. En de multiples circonstances, il a su nous
prodiguer des conseils très utiles. Nous l'assurons
de notre reconnaissance.*

A Monsieur le Médecin-Commandant BLOCH

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

A Monsieur le Médecin-Commandant NIVIÈRE

Spécialiste des Hôpitaux Militaires

A nos Maîtres des Hôpitaux Civils et Militaires de Nancy et de Lyon

A ma MÈRE

*Pour toute l'affection qu'elle m'a portée
Pour tous les sacrifices qu'elle a consentis.*

A mon PÈRE

Le Lieutenant-Colonel ROBERT Georges

Officier de la Légion d'Honneur

*Il est pour moi un exemple et un soutien
Qu'il soit assuré de la fierté que j'ai de posséder
un peu de ses qualités intellectuelles et affectives.
A mes parents, je dois une reconnaissance infinie.*

A ma FEMME

*Je lui dois beaucoup. Qu'elle reçoive ce travail en
gage de ma profonde affection.*

A mon FILS et à ma FILLE

A mes FRÈRES

le Capitaine ROBERT Jean et son épouse
le Lieutenant ROBERT René, son épouse et ses enfants
ROBERT Claude.

MEIS ET AMICIS

Au Docteur PERNOT

Médecin des Hôpitaux

Ses conseils m'ont été très utiles

Au Docteur STREIFF

Chef de Clinique à la Faculté

Son aide m'a été précieuse.

A mes Amis de l'Ecole du Service de Santé Militaire

A mes Amis du Détachement de Nancy.

Aux Laboratoires GEIGY J. R.

qui ont facilité notre étude.

S E R M E N T

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

INTRODUCTION

Un frottement péricardique intense, un syndrome hyperalgique, que ni les opiacés, ni les barbituriques n'amélioraient convenablement, ainsi qu'une pyrexie élevée persistaient, depuis presque quinze jours, chez un malade traité pour infarctus du myocarde. C'est alors que le Médecin-Commandant ARMAND, après en avoir parlé au Docteur MATHIEU, notre Maître, décida d'administrer de la Butazolidine. Trente six heures après, les douleurs avaient disparu ; la fièvre et le frottement ne résistèrent que trois jours. Telle est la première observation, point de départ de notre travail.

Depuis déjà près d'un an, les infarctus du myocarde entrant au Service de Cardiologie des Hôpitaux de Nancy (Docteur MATHIEU) étaient soumis à une telle thérapeutique. Mais les cas primitivement traités avaient trait à des malades qui présentaient un état douloureux et fébrile persistant. Par la suite, le traitement a été étendu à la grande majorité des cas.

L'emploi de la Butazolidine chez les malades atteints d'infarctus du myocarde se justifie pleinement quand on considère l'importante réaction inflammatoire qu'une telle maladie occasionne : fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation, positivité de la Protéine-C-Réactive, augmentation de la fibrinémie, augmentation des alpha 2-globulines. L'idée d'une thérapeutique à visée anti-inflammatoire dans l'infarctus du myocarde n'est pas nouvelle. Dès 1953, JOHNSON et coll. essayèrent la cortisone sur l'infarctus du myocarde expérimental. En 1956, MULLER expérimenta la Butazolidine en clinique. En France, GIRAUD publia en 1957 les heureux effets obtenus par la delta-cortisone.

Au même moment, le traitement des phlébites superficielles et, notamment, des veinites du cathétérisme intra-cardiaque par la Butazolidine donnait l'idée au Docteur MATHIEU d'étendre les indications de ce médicament à l'infarctus du myocarde où le processus thrombotique est aussi exempt de tout facteur infectieux que la thrombose des veines occasionnées par le passage du cathéter.

Notre travail porte sur 30 cas d'infarctus et de «syndromes intermédiaires» dont nous avons suivi le plus grand nombre au Service de Cardiologie de Nancy. Nous les rapporterons, après avoir fait un bref rappel sur la Butazolidine et les travaux ayant précédé les nôtres. Nous envisagerons ensuite, d'une manière synthétique puis analytique, les résultats de cette thérapeutique. Nous réserverons un dernier chapitre au traitement de l'angine de poitrine par la Butazolidine.

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LA BUTAZOLIDINE

En cherchant à solubiliser l'amidopyrine, en vue de l'injecter, les chimistes du laboratoire des recherches de la firme GEIGY J. R. de Bâle découvrirent un nouveau corps qu'ils tiraient du coaltar et dont ils firent la synthèse en 1946 : la Phénylbutazone.

L'amidopyrine ainsi solubilisée était douée de propriétés antirhumatismales nettement supérieures à l'amidopyrine solide. A quoi cela était-il dû ? Au solvant : la phénylbutazone. C'est pourquoi l'on entreprit d'étudier les propriétés de la phénylbutazone employée seule. Ce nouveau corps se révéla être un médicament plus puissant et moins toxique que l'amidopyrine et, enfin, tout au moins aussi puissant que l'association : amidopyrine - phénylbutazone.

L'usage de la phénylbutazone se répandit rapidement en clinique. De nombreuses publications parurent sur ses éclatants succès, mais aussi sur les accidents qu'elle provoque.

I — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES.

La phénylbutazone est un dérivé pyrazolé comme l'amidopyrine. Sa formule développée correspond à la 3,5-dioxo-1,2-diphényl-4-N-butylpyrazolidine.

Elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans les alcalis et dans certains solvants organiques. Sa solution dans les alcalis, en particulier la soude, facilite la préparation de la forme injectable ; elle apparaît alors comme un liquide légèrement ambré d'un p H d'environ 8,4 - 8,7.

La phénylbutazone, nous l'avons dit, est un solvant de l'amidopyrine. L'association de ces deux médicaments est commercialisée sous le nom de Butapyrine aux Etats-Unis, d'Irgapyrine en Allemagne, de Butazolidine à l'amidopyrine en France, la phénylbutazone seule s'appelant Butazolidine.

II — MOUVEMENTS DANS L'ORGANISME.

L'administration de phénylbutazone par la bouche est suivie d'une absorption rapide et complète par la muqueuse intestinale. Le taux plasmatique maximum, déterminé par méthode spectrophotométrique, est obtenu au bout de 2 heures. HEISE a étudié la répartition de la phénylbutazone dans l'organisme après des prises orales répétées. Au cours de doses peu élevées, la concentration maximum est retrouvée dans le cerveau. Au cours de doses de l'ordre de 150 mg/kg, les concentrations maxima sont retrouvées dans le myocarde et le sérum.

Après une injection intra-musculaire, le taux plasmatique maximum n'est atteint qu'en 6 à 10 heures seulement, ceci étant dû à une précipitation locale du produit.

D'après HEISE et KIMBEL, qui firent leurs études sur le Rat, l'injection intra-veineuse provoque une concentration dans le cerveau où celle-ci est maximum au bout de deux heures; pour un gramme de tissu cérébral, elle atteint un taux 6 fois supérieur à celui existant dans un cm³ de sang.

Nous n'avons trouvé aucun article concernant la répartition de la phénylbutazone dans l'organisme après administration rectale.

Au cours d'un traitement continu, le taux plasmatique atteint, au bout du troisième jour, un plateau qui est uniforme chez un même malade, mais variable d'un sujet à l'autre. Le taux utile efficace est estimé à 10 mg pour 100 cc de ce plasma, pour un traitement d'attaque. Même si on augmente fortement les doses, on n'arrive pas à dépasser un plafond de 16 mg pour 100 cc de plasma. L'élimination de la phénylbutazone est lente aux doses habituelles (500 mg à un gramme par jour). 15 à 25% du produit est métabolisé; par conséquent il met 4 à 7 jours pour s'éliminer complètement. Certains auteurs ont signalé que, 15 jours après l'arrêt du traitement, on pouvait retrouver quelquefois des traces du produit dans l'organisme. L'élimination se fait par voie urinaire, sous forme de 3 métabolites non encore caractérisées complètement.

III — PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES.

A côté de son effet anti-inflammatoire bien connu, la phénylbutazone possède aussi des effets analgésique, antipyrétique, antihistaminique et antihyaluronidasique.

1 — Effet anti-inflammatoire

C'est sans nul doute l'effet qui lui confère la plus grande part de sa valeur thérapeutique. Cet effet a été mis en évidence, par DOMENJOZ et WILHELMI, sur l'œdème local provoqué expérimentalement, chez le Rat, par injection sous-cutanée d'ovalbumine. L'administration préalable de phénylbutazone retarde l'apparition du phénomène inflammatoire et en réduit l'ampleur. La même action du produit a été constatée sur l'érythème provoquée par les rayons ultra-violets et sur l'irritation cutanée provoquée par l'application d'huile moutarde ou d'huile de croton. DOMENJOZ et THEOBALD ont également observé chez le Rat l'effet anti-inflammatoire vis-à-vis de l'œdème à la formaline. Leurs études révèlent qu'une dose de phénylbutazone de 200 mg par kg est plus efficace qu'une dose de cortisone de 100 mg/kg.

2 — Effet analgésique.

Cet effet a été démontré par l'influence du médicament sur le seuil de l'excitation électrique de la pulpe dentaire chez le Rat. La phénylbutazone est douée de propriétés antalgiques du même ordre que celle du salicylate de soude, de la phénacétine ou des autres dérivés pyrazolés, mais inférieures à celle de la morphine.

3 — Effet antipyrétique

Il a été mis en évidence à propos des hyperthermies artificielles provoquées chez les lapins par l'injection de cultures chauffées de bactérium coli. L'action de la phénylbutazone est remarquable sur la température, mais les animaux meurent dans des délais à peu près identiques, à 41° pour les animaux-témoins, à 35° pour les autres.

4 — Effet antihistaminique.

L'effet antihistaminique n'apparaît qu'à la faveur des certaines méthodes d'investigation. Sur l'oreille du lapin, isolée et perfusée selon certaines conditions, on note une sensible diminution de la vaso-dilatation histaminique.

5 — Effet antihyaluronidasique.

Il expliquerait la difficulté de diffusion locale.

II — APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES CLASSIQUES.

C'est l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone qui a dicté ses nombreuses applications. Aussi, les indications de la phénylbutazone viennent-elles souvent se confondre avec celles des hormones cortico-surrénales. Et il est très intéressant, pour le thérapeute, d'obtenir un effet anti-inflammatoire net avec un produit non hormonal, car la corticothérapie, malgré les multiples avantages qu'elle offre, exerce une action hormonale inévitable qui se présente sous forme d'effets secondaires désagréables, voire dangereux : troubles du métabolisme hydrominéral et glucidique, hypercorticosurrénalisme avec manifestations cutanées, tensionnelles, métaboliques, psychiques ; formation d'œdèmes, hirsutisme.

La rhumatologie a d'abord bénéficié de la phénylbutazone. Puis les maladies infectieuses, les pneumopathies aiguës, les phlébites, les neuroviroses, les encéphalites, la tuberculose des séreuses ont été ainsi traitées.

1 — Rhumatologie.

CURRIE a introduit la phénylbutazone dans la thérapeutique rhumatologique en 1952.

La goutte représente, d'après BOUREL et COSTE, une des indications majeures du médicament. L'accès aigu, la goutte polyarticulaire chronique avec tophus, les épisodes douloureux subaigus des stades terminaux répondent également à la thérapeutique. La rémission des signes cliniques et biologiques est complète en 48 heures, dans la moitié des cas traités ; les douleurs disparaissent, la vitesse de sédimentation et la température redeviennent normales, l'uricémie s'abaisse, l'excrétion urinaire des urates s'élève. On peut chiffrer, avec COSTE, les résultats très bons à 70 %, les résultats bons à 90 %. Le médicament se révèle nettement supérieur à la colchicine et légèrement supérieur à la cortisone.

La phénylbutazone est efficace dans beaucoup de cas de polyarthrite chronique, évolutive.

La spondylarthrite ankylosante, le rhumatisme psoriasique et les formes jeunes aiguës de périarthrite scapulo-humérales répondent également bien à la thérapeutique anti-inflammatoire.

DE SEZE et LEVERNIEUX, puis ARON et NEEL ont expérimenté la phénylbutazone dans le rhumatisme articulaire aigu. L'action anti-inflammatoire du produit s'exerce au niveau des articulations et au niveau du cœur. On constate une normalisation rapide de la température, parallèle à une diminution de la douleur et de la rougeur articulaire. Pour ces auteurs, la vitesse de sédimentation ne paraît pas modifiée par l'administration parentérale de phénylbutazone. Par contre, la fibrinémie s'abaisse, les alpha 2-globulines également, et les gamma-globulines s'élèvent à un chiffre normal. Si les souffles valvulaires ne sont pas influencés, le sont, au contraire,

les signes myocardiques : bruit de galop, assourdissement des bruits, tachycardie ; et les signes péricardiques - frottements - sont très améliorés. Les tracés électrocardiographiques sont rapidement modifiés : raccourcissement de l'espace PR, retour à la normale des ondes T aplaties et du segment ST surélevé. Contrairement aux autres auteurs, ABLARD a observé un retour à la normale de la vitesse de sédimentation après une élévation initiale. Ce même auteur dit n'avoir jamais vu une lésion valvulaire se constituer au cours d'un traitement par la phénylbutazone. Celle-ci aurait donc une action préventive, voire même une action frénatrice sur les lésions en voie de constitution.

SALBREUX conclut à une égalité d'efficacité de la phénylbutazone et de la cortisone dans la maladie de Bouillaud, mais l'absence du « phénomène de rebond » peut faire préférer la première à la seconde.

2 — Pneumopathies aiguës.

Le traitement anti-inflammatoire par la phénylbutazone provoque une chute de la courbe thermique des pneumoniques. Une ou deux injections suffisent pour faire tomber la température de 40° à 37°, pour supprimer la dyspnée et le point de côté.

L'heureux effet obtenu sur ces pneumopathies a fait étendre les indications du produit aux infarctus pulmonaires, qu'ils soient consécutifs à une phlébite ou à un rétrécissement mitral. Chaque fois, on a assisté à une sédation presque immédiate de tous les symptômes fonctionnels et généraux. RAVINA va jusqu'à dire que, devant une embolie pulmonaire, le premier geste doit être une injection de phénylbutazone, qui a déjà sauvé plusieurs fois la vie des malades.

3 — Maladie de Hodgkin.

HEILMEYER a obtenu la défervescence, lors des hyperthermies hodgekiniennes, avec reprise de l'état général et, qui plus est, une régression et quelquefois une disparition des adénopathies.

4 — Encéphalites et Névralgies.

La phénylbutazone agit très bien dans ces cas où domine une réaction inflammatoire non spécifique, mais assez intense pour mettre en cause le pronostic vital ou fonctionnel. Dans une encéphalite rickettsienne où avait échoué l'hibernation associée à la cortisone, LESTRADE obtient la guérison par ce médicament. Dans deux états toxiques du nourrisson, à type cérébro-méningé, traités sans succès par des perfusions et des neuropléguies, BOUVET DE LA MAISONNEUVE fit une injection unique de phénylbutazone qui devait transformer la situation.

5 — Tuberculose.

Le dérivé pyrazolé y exerce une action symptomatique sur la fièvre, les douleurs et l'état général. Naturellement, on doit lui associer la thérapeutique antibiotique spécifique.

6 — Phlébites.

C'est sous l'impulsion de SIGG en Suisse et de STEIN et ROSE en Amérique que la thérapeutique de la phlébite a bénéficié de l'utilisation de la phénylbutazone. Les phénomènes locaux et la fièvre cèdent en 24 ou 48 heures, permettant une mobilisation précoce du membre.

Nous avons pu observer ces heureux effets, au service de Cardiologie de Nancy, dans le traitement des phlébites superficielles. L'action anti-in-

flammatoire de la phénylbutazone est notamment remarquable dans la prévention des veinites dues aux cathétérismes intracardiaques. La fréquence de celles-ci est généralement de l'ordre de 20 %, malgré les précautions d'usage. Depuis la fin de 1956, date à laquelle la phénylbutazone fut employée, la fréquence est tombée à 1 %, le nombre des cas traités étant de 400 à 500.

V — ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES.

Ils sont statistiquement peu fréquents, quand on considère l'usage du produit actuellement très répandu dans le monde. Ils ont été inégalement observés par les différents auteurs qui l'ont employé. Il en est de bénins, mais il en est de sérieux, exceptionnellement mortels. Ils sont essentiellement d'ordre cutané œdémateux, digestif, hépatique, rénal, hémorragique, sanguin. Nous pouvons leur associer des réactions locales et générales.

1. — Accidents cutanés.

14 cas sur 550 malades traités, d'après DE SEZE.

1 cas sur plus de 100 malades traités par l'un de nous.

Ils présentent des degrés de gravité extrêmement variables. Le plus souvent, ils consistent en un simple prurit survenant immédiatement après l'administration. Parfois, il s'agit d'éruptions localisées ou généralisées qui peuvent prendre le masque rubéoliforme, morbiliforme, ou scarlatinoforme. Il arrive que les éléments soient purpuriques, sous forme de traînées, de pétéchies ou d'éléments punctiformes isolés.

Une note œdémateuse peut apparaître, réalisant un aspect urticarien. En général, ces accidents cessent après l'arrêt du traitement, et, suivant DE SEZE et LEVERNIEUX, le traitement peut être repris quelques jours après, sans nouvel incident.

2. — Accidents œdémateux.

Ce sont les premiers accidents découverts au cours du traitement par la phénylbutazone. DE SEZE les signale 8 fois sur 550, DAVIES 8 fois sur 100, STEINBROCKER 8 fois sur 52, KUZELL 17 fois sur 140. CURRIE, par contre, en 1952, a traité 81 malades sans les rencontrer une seule fois. Ils apparaissent, le plus souvent, aux alentours du 4^e jour du traitement. Ils se manifestent sous une forme très variable : ou bien c'est une simple augmentation de poids, ou bien l'œdème est apparent, siégeant au niveau du visage ou des chevilles. Mais dans d'autres cas, l'œdème est d'emblée généralisé, avec parfois légère ascite, épanchement pleural bilatéral, œdème des bases pulmonaires. Quelques auteurs ont signalé des cas d'œdème aigu du poulmon qui ont parfois entraîné la mort des malades. Enfin, un œdème cérébral, dans quelques cas mortels, peut également se manifester. Mais ces accidents œdémateux graves surviennent sur des sujets prédisposés, porteurs d'une hypertension, d'une bronchite chronique et d'une insuffisance cardiaque, avec des doses de phénylbutazone élevées à l'ordre de un gramme par jour sans que les précautions diététiques aient été prises. En effet, il semble que l'application d'un régime déchloruré et l'administration de doses moins élevées doivent supprimer ces accidents graves. Il ne subsiste que des œdèmes des chevilles, sans gravité, surtout chez la femme en période prémenstruelle. Ces œdèmes sont dus à une augmentation de la réabsorption tubulaire du sodium qui entraîne l'eau avec lui. Ils ne sont pas sensibles aux diurétiques mercuriels, mais disparaissent dès la fin du traitement.

3. — Accidents digestifs.

Ils sont classiquement parmi les plus fréquents et les plus sérieux. DE SEZE en a observé 14 cas sur 550 malades traités. LEONARD, en Grande-Bretagne, 30 sur 1526.

Mais pour l'un d'entre nous, ils seraient assez rares. Ces accidents sont relativement précoces ; ils apparaissent du septième au trente-quatrième jour du traitement, avec maximum de fréquence au 15^e jour. Il peut s'agir d'accidents bénins tels que sensation d'amertume dans la bouche, lourdeur épigastrique, état nauséux et vomissements. Mais il peut survenir des accidents plus graves tels que ulcères et hémorragies digestives.

Les auteurs citent soit des réveils d'ulcères gastroduodénaux, même si ces ulcères n'ont pas fait de poussée évolutive depuis plusieurs années, soit l'apparition d'ulcère au niveau de l'estomac chez des malades sans passé ulcéreux. La traduction radiologique de ces ulcères est toujours précédée de signes fonctionnels. Les hémorragies digestives, hématomèses ou mélaena quelquefois foudroyants, sont le plus souvent d'origine gastro-duodénale, dues à un ulcère, une gastrite hémorragique diffuse, des ulcérations superficielles en coup d'ongle de la muqueuse gastrique ; plus rarement elles sont d'origine intestinale. Pour COSTE, les hémorragies digestives microscopiques seraient très fréquentes. La technique de recherche du sang dans les selles, par la classique méthode à l'amidopyrine, lui a permis d'avoir une réaction positive 26 fois sur 41.

4. — Accidents thérapeutiques.

Ceux-ci sont rares. Ils consistent dans l'apparition d'un ictère, traduction clinique d'une hépatite toxique.

5. — Accidents rénaux.

La littérature n'en fait pas souvent mention. Pourtant, la phénylbutazone peut provoquer des hématuries dues à une augmentation de l'excretion urinaire de cristaux d'acide urique et d'urates acides, sans que, pour autant, les fonctions rénales soient altérées. LEVY, par contre, signale une poussée urémique 8 fois sur 26, une augmentation de la constante uréosécrétoire d'Ambard chez la moitié des sujets, mettant quand même en évidence une altération des fonctions rénales. De plus, on note d'exceptionnels cas d'insuffisance rénale aiguë allant jusqu'à l'anurie.

6. — Accidents sanguins.

Surtout cités par les auteurs américains qui utilisent la voie orale pour l'administration de la phénylbutazone, ces accidents sont rencontrés moins souvent dans la presse européenne. Ils sont l'apanage des traitements prolongés. L'accident majeur provoqué par la phénylbutazone, comme d'ailleurs aussi par les autres dérivés pyrazolés, est l'agranulocytose. Signalons qu'un cas en a été rapporté par LOUYOT à Nancy. Cet accident rarissime a souvent une issue fatale.

Par ailleurs, la phénylbutazone exerce d'autres modifications sanguines sans traduction clinique. Elle produit une baisse du taux d'hémoglobine, une anémie modérée aux environs de 4 millions, dues à l'hémodilution par rétention d'eau et surtout aux hémorragies microscopiques du tractus digestif, une leucopénie et une thrombocytopénie retrouvées dans 16% des cas par STEPHENS.

7. — Accidents hémorragiques.

La phénylbutazone provoque des hémorragies, sans qu'il y ait modification de la crase sanguine. Le temps de saignement, le temps de coagulation, le taux de prothrombine sont normaux. Le signe du lacet est négatif. Il n'existe qu'une chute du taux des plaquettes. Nous avons signalé plus haut les hémorragies digestives et les hématuries. En dehors d'elles, KUZELL a noté des épistaxis, DE SEZE des métrorragies et des hémoptysies ; SIMONIN rapporte le cas d'un hématome surrénal bilatéral, KISSEL à NANCY, celui d'un hématome cérébelleux bilatéral apparu dès la première injection et ayant entraîné la mort par compression du bulbe.

8. — Réactions locales.

Les injections intra-musculaires de phénylbutazone sont douloureuses ; elles peuvent entraîner des indurations fessières fibreuses et la formation d'abcès septiques ou aseptiques. Quatre cas d'abcès ont été signalés par DE SEZE sur 3000 injections. LENG-LEVY rapporte un cas de nécrose gangréneuse aseptique de la fesse. Ces incidents peuvent être évités par l'adjonction d'une solution de procaine, ou de xylocaïne et de tri-éthylène-glucose à la phénylbutazone.

Les injections intra-veineuses répétées sont susceptibles d'enflammer la paroi de la veine et de créer une sclérose. DE SEZE a constaté 7 réactions veineuses inflammatoires sur 550 malades. Pour ce même auteur, ces réactions seraient évitées par l'adjonction d'un peu d'héparine à la phénylbutazone, à condition de faire l'injection très lentement.

9. — Réactions générales.

Elles sont l'indice d'une légère intolérance médicamenteuse. Elles sont généralement bénignes et passagères. Cinq cas en ont été observés par DE SEZE. Dès la première injection intra-veineuse, il se produit un état hypothermique ou une réaction thermique, un malaise général avec vertiges, nausées, palpitations, céphalées, sensation de brouillard devant les yeux.

6°) Mécanisme d'action.

La similitude de l'action anti-inflammatoire et anti-pyrétique de la phénylbutazone et des hormones cortico-surrénales, observée tant expérimentalement qu'en clinique, l'analogie de beaucoup de leurs accidents, en particulier œdémateux et digestifs, ont d'abord poussé SIGUIER à penser que la phénylbutazone provoquait une hypersécrétion de ces hormones.

On démontra le contraire. SAYERS et WOODBURY, injectant de la phénylbutazone chez le Rat hypophysectomisé, établirent qu'elle ne diminue pas la teneur en acide ascorbique de ses surrénales, donc qu'elle n'est pas corticotrope. Utilisant le même procédé, mais chez le Rat ayant son hypophyse intacte, ces auteurs ont montré que la phénylbutazone n'abaisse pas la teneur en acide ascorbique des surrénales, donc qu'elle ne stimule pas l'axe hypophyso-surrénalien. D'autre part, la phénylbutazone est incapable de maintenir le poids des surrénales d'un rat hypophysectomisé. Pour apporter un argument décisif, WILHELM a prouvé que l'action anti-inflammatoire de la phénylbutazone persistait après hypophysectomie et surrenalectomie de l'animal. Donc l'effet antiphlogistique de la phénylbutazone n'est pas en rapport avec une hypersécrétion des surrénales. Tout au plus inhibe-t-elle le catabolisme de la cortisone comme l'a montré KORUS dans des broyats de foie chez le Rat. Mais ce mécanisme intervient certainement

peu dans le mode d'action de la phénylbutazone. Et, en effet, les analogies apparaissant, au premier examen, entre la phénylbutazone et la cortisone ou l'ACHT sont grossières et cèdent à une analyse plus approfondie. Si la phénylbutazone provoque une leucopénie, celle-ci concerne les polynucléaires neutrophiles, mais aucunement les éosinophiles ni les lymphocytes qui sont intéressés par la cortisone. Les hormones cortico-surrénales régularisent constamment la vitesse de sédimentation, la phénylbutazone, non. Ce produit n'occasionne pas de fuite potassique; il ne fait que retenir le sodium. Les ulcères dus à la cortisone sont, pour la plupart, de siège duodénal; ils sont accompagnés d'hyperchlorhydrie gastrique; ils nécessitent pour se constituer des relais biologiques vasculaires et sécrétoires. Les ulcères dus à la phénylbutazone sont de siège gastrique; ils sont accompagnés d'hypochlorhydrie et même d'achlorhydrie; ils résultent de l'action toxique du produit sur la muqueuse gastrique.

Mais alors comment la phénylbutazone agit-elle ?

Son action est avant tout anti-inflammatoire. Elle s'explique par un effet primitif périphérique sur la membrane capillaire, cet effet s'associant à une intervention des centres hypothalamiques. La phénylbutazone provoque une constriction des vaisseaux, pathologiquement dilatés, et une augmentation de la résistance de l'endothélium capillaire, comme l'ont montré WILHELMI et DOMENJOZ. L'action antipyrétique et analgésique a également une composante centrale et périphérique, et dépend, pour une grande part de l'action anti-inflammatoire. L'action centrale a été démontrée par KUZELL, sur des coupes de cerveau de rat, par la diminution de la consommation d'oxygène et de l'utilisation du glucose. L'action périphérique cellulaire, c'est HEILMEYER qui l'a mise en évidence sur des cultures de tissus mésenchymateux où il note une inhibition de la croissance et des altérations des fibroblastes. HILLER et STRAUSS ont trouvé, sur des broyats de foie, une inhibition du métabolisme des hydrates de carbone par altération de la phosphorylation. CAMPBELL, lui, croit à « une inhibition générale des métabolismes cellulaires ».

Par conséquent, la phénylbutazone a un mécanisme d'action complexe qui comporte encore beaucoup d'inconnues, mais qui s'exerce certainement en dehors d'une stimulation de l'axe hypophysosurrénalien. Elle a, tout à la fois, une action centrale, surtout d'ordre antithermique et antalgique, et une action périphérique par augmentation de la résistance capillaire et diminution des échanges cellulaires.

CHAPITRE II

TRAVAUX ANTÉRIEURS CONCERNANT L'EMPLOI DES « ANTI-INFLAMMATOIRES DANS LA THÉRAPEUTIQUE DE L'INFARCTUS DU MYOCARDE

Ces travaux sont fort peu nombreux et l'expérience acquise en la matière fort mince. Cette rareté des travaux est due à deux facteurs :

- Premièrement : les bons résultats obtenus par les anticoagulants ;
- Deuxièmement : le danger théorique des anti-inflammatoires.

Le traitement des infarctus du myocarde a longtemps été décevant ; la découverte des anticoagulants a réalisé un progrès considérable faisant baisser la mortalité d'une façon importante. Satisfait de cette amélioration du pronostic, on a dès lors considéré le traitement des infarctus comme parfaitement codifié. Celui-ci associe en effet, classiquement, pour l'infarctus dans sa forme habituelle : sédatifs, analeptiques, anticoagulants et, assez rapidement, vasodilatateurs coronariens. Il s'y ajoute, suivant les complications qui peuvent survenir, des tonicardiaques en cas d'hyposystolie, des vasopresseurs en cas de collapsus, des régularisateurs en cas de troubles rythmiques. Une fois cette étape franchie, le progrès a observé une pause.

D'autre part, certains ont estimé que les médicaments anti-inflammatoires ne sont pas indiqués pour traiter l'infarctus du myocarde, voire même qu'ils sont dangereux et nuisibles. On sait, en effet, que les hormones corticosurrénales ainsi que la Butazolidine occasionnent, théoriquement, un retard de cicatrisation des lésions, qui pourrait, au niveau du cœur, provoquer de graves accidents tels que anévrismes de la paroi et, surtout, perforations pariétales ou septales. Certains auteurs ont eu le courage de démontrer qu'en pratique il n'en était rien. Nous voulons rapporter leurs travaux et dire qu'à l'opposé du risque théorique, les résultats obtenus ont été excellents. Nous ne ferons que citer les travaux expérimentaux ; nous nous étendrons un peu plus sur les travaux cliniques de MULLER et TISCHENDORF qui ont utilisé la Butazolidine, et surtout de GIRAUD qui a utilisé la delta-cortisone.

Les chercheurs ont tout d'abord expérimenté les anti-inflammatoires, en particulier la cortisone, chez l'animal, utilisant de préférence le Chien à qui ils créaient un infarctus du myocarde par ligature d'une coronaire. CHAPMANN et ses collaborateurs ont conclu à l'absence de tout effet nuisible de la cortisone sur l'étendue et la durée de l'évolution de l'infarctus. JOHNSON et ses collaborateurs, qui ont ligaturé l'artère interventriculaire antérieure chez 57 chiens, ont observé que la cortisone n'apporte pas de

retard à la cicatrisation des lésions, mais qu'au contraire elle semble réduire l'étendue de la nécrose et augmenter la circulation myocardique de suppléance. HOOVER et MANNING, OPDYKE et ses collaborateurs ont remarqué que la cortisone n'a pas d'influence ni sur les dimensions, ni sur l'évolution de l'infarctus. Les expériences de NORMAN et ses collaborateurs, menées avec beaucoup de sérieux et de minutie, sont très instructives. Trente six chiens ont été divisés par eux en trois groupes: l'un servant de groupe - témoin, le second recevant 2,5 mg de cortisone par kg de poids, le troisième recevant 10 mg. Leur artère interventriculaire antérieure a été ligaturée. Les 2e, 4e, 6e, 12e, 21e, et 60e jours de l'expérimentation, deux animaux de chaque groupe ont été vérifiés. Chez ceux qui avaient reçu la plus faible dose de cortisone, 2,5 mg par kg, ce qui correspond à environ 100 mg chez l'homme, l'extension de la nécrose a été légèrement inhibée et la cicatrisation s'est faite dans les délais normaux. Chez les animaux ayant reçu 10 mg de cortisone par kg, ce qui correspond environ à 600 mg chez l'homme, un retard de cicatrisation a été noté, minime au 4e jour, appréciable et net aux 6e et 12e jours, douteux au 21e jour, nul au 60e. En fonction de ces expériences, il apparaît que de faibles doses d'hormones — et on peut faire une extrapolation pour la Butazolidine — non seulement ne retardent pas la cicatrisation, mais encore, pour certains observateurs, réduisent l'étendue de la nécrose. Un retard de cicatrisation n'est décelé que pour des doses importantes et à la suite d'une administration prolongée; il est net à partir du 15e jour.

I — TRAVAUX DE MULLER ET TISCHENDORF.

Ces auteurs allemands, travaillant à l'hôpital Nordstadt à Hanovre, ont administré de la Butazolidine à leurs malades atteints d'infarctus du myocarde. Pour justifier leur initiative, ils considèrent l'infarctus comme la conséquence d'une thrombose coronaire greffée sur une sclérose. On sait que la Butazolidine est un médicament de choix de la thrombose. Ce fait a été prouvé par SIGG, puis par STEIN et ROSE, du point de vue clinique, par KUNG, du point de vue expérimental. SIGG, en Suisse, a soigné 263 thrombophlébites sans aucun échec; STEIN et ROSE aux Etats-Unis, quelque 1200. Dans tous les cas et sans qu'il y ait besoin d'anticoagulants, la Butazolidine assure une guérison rapide, avec baisse de la température, sédation des douleurs, disparition de l'œdème; il n'y a pas de complications emboliques. Ainsi ces auteurs pensent que la Butazolidine doit relayer les anticoagulants dans la thérapeutique de la thrombose. La Butazolidine n'influence en rien le temps de coagulation, mais elle agit avant tout, comme l'a montré KUNG, sur les altérations de la paroi vasculaire. Celui-ci, en effet, a provoqué des thrombophlébites artificielles stériles chez des lapins, en injectant du Monoéthylaminoléate dans une veine marginale de l'oreille, et a administré de la Butazolidine le 2e jour de l'expérience. Il s'ensuivait une chute de la température en 3 heures, et la comparaison histologique des veines des lapins traités et de ceux non traités mettait en évidence une nette différence. La paroi vasculaire des animaux traités était normalement ferme alors qu'elle était infiltrée et molle chez les animaux non traités. MULLER et TISCHENDORF, se basant sur ces travaux dont ils ont d'ailleurs confirmé les résultats en traitant eux-mêmes des thrombophlébites, ont étendu l'indication de la Butazolidine aux infarctus du myocarde, englobant ainsi thrombophlébites et infarctus du myocarde dans un même cadre nosologique, celui de la thrombose:

Ils ont traité 70 infarctus du myocarde par la Butazolidine, en excluant les anticoagulants. Ils pensent que l'anticoagulation est dangereuse et que ce danger n'est pas assez mis en évidence dans la littérature, tant est grand l'engouement provoqué par les anticoagulants. Ils ont observé personnellement 3 cas d'embolie pulmonaire mortelle à la première injection d'héparine. Mais les accidents sont surtout fréquents avec les dérivés coumariniques qui nécessitent une surveillance constante du taux de prothrombine. La mesure exacte du taux de prothrombine est difficile et sujette à de nombreuses erreurs. C'est pourquoi en s'appuyant sur une valeur inexacte du taux de prothrombine, on arrive à provoquer des surdosages de coumarine et, comme la dose thérapeutique est proche de la dose toxique, on peut observer des accidents tels que : hématuries, purpura, hémorragies digestives, hémorragies sous-durales ou cérébrales dues à des troubles de la perméabilité et de la résistance capillaire pouvant aller jusqu'à la nécrose capillaire avec altération des parenchymes. C'est pour éviter ces risques de la thérapeutique par anticoagulants que MULLER et TISCHENDORF ont préféré la Butazolidine qui, excellent médicament de la thrombose comme nous l'avons vu, est d'un maniement beaucoup plus simple et provoque des réactions secondaires beaucoup moins importantes.

L'impression qu'ils ont tirée de l'emploi de ce médicament est extrêmement favorable. On assiste, en effet, à une baisse rapide de la température, une atténuation des douleurs et, par conséquent, à un état de mieux-être, tous facteurs qui améliorent le pronostic immédiat et également le pronostic plus lointain. Ils ont d'ailleurs établi une statistique sur la létalité avec traitement par la Butazolidine seule et avec traitement par les anticoagulants seuls. Ces deux létalités sont du même ordre.

	HEPARINE			DÉRIVÉS DE LA COUMARINE			COMBINAISON DES DEUX			BUTAZOLIDINE		
	Total	Amélioration	Morts	Total	Amélioration	Morts	Total	Amélioration	Morts	Total	Amélioration	Morts
1952	2	—	2	6	5	1	8	5	3			
1953	2	—	2	5	4	1	21	14	7			
1956	1	—	1	2	2	—	7	6	1	43	30	13
1957										27	16	11
Total :	54 patients - 36 améliorations - 18 morts LÉTALITÉ : 33 %									70	46	24 LÉTALITÉ : 34 %

Le traitement a été conduit comme suit : le premier jour, 0,8 à 1 g. de Butazolidine par voie parentérale ; les jours suivants, 0,4 à 0,6 g. quotidiennement par voie orale. Aucun accident grave dû à la thérapeutique n'a été observé.

MULLER et TISCHENDORF concluent que le traitement de l'infarctus du myocarde par la Butazolidine « n'a pas de résultats plus mauvais » que le traitement par les anticoagulants. Nous tenons à souligner, pour éviter tout malentendu, qu'il ne faut pas voir dans ce paragraphe le reflet de notre

pensée, en ce qui concerne l'opportunité des anticoagulants, mais simplement l'opinion des auteurs que nous venons de citer. L'intérêt de leurs travaux ne réside certes pas dans la critique des anticoagulants qui apparaît excessive, mais dans la démonstration que la Butazolidine soulage le malade, améliore le pronostic de la maladie, de la même façon d'ailleurs que le font les anticoagulants, et aussi qu'elle est bien tolérée.

II — TRAVAUX DE GIRAUD.

Cet auteur a expérimenté la delta-cortisone sur 13 cas d'infarctus du myocarde, entre mai 1956 et février 1957. Il a décidé la mise en route du traitement hormonal dans le but d'agir sur le syndrome inflammatoire tant clinique que biologique, sans préoccupation spécifique. La posologie a été dans l'ensemble modérée, 10 à 30 mg par jour, la durée du traitement courte, de six à douze jours, en moyenne dix jours. Bien entendu, le traitement général de l'infarctus du myocarde a été maintenu, dans tous les cas, sous sa forme classique comprenant : antalgiques, neurologiques, anticoagulants, vaso-compresseurs.

1 — Résultats cliniques

a) Effet sur la fièvre.

Il semble que l'effet le plus heureux de la delta-cortisone soit obtenu sur la fièvre. Dans la plupart des cas, on note une apyrexie le 2^e jour du traitement. Plus la fièvre est élevée, plus l'effet est rapide et important. L'apyrexie se maintient, en général, pendant toute la durée du traitement. Lorsque la corticothérapie est appliquée à des malades peu fébriles, l'effet antithermique de l'hormone est moins net. A l'arrêt du traitement, il se produit parfois une poussée thermique de courte durée : 4 jours au maximum, et de faible intensité, 38° au plus, sorte de phénomène du «rebond».

b) Effet sur la douleur.

On ne peut préciser quelle est la part de la delta-cortisone dans la sédation des douleurs, car un traitement antalgique a été administré en même temps. Pourtant un effet antalgique propre de l'hormone n'est pas à exclure. Et il est certain que l'apparition, au décours d'un infarctus du myocarde, d'une périarthrite de l'épaule, d'un syndrome épaule-main ou de douleurs précordiales non angineuses résoluëllés, est une bonne indication de la delta-cortisone.

c) Effet sur la diurèse.

On observe une augmentation de la diurèse, en général quarante-huit heures après le début du traitement.

d) Effet sur la pression artérielle.

L'hormone ne paraît pas agir sur la pression artérielle, car les doses employées sont trop faibles. Cependant la delta-cortisone pourrait être utilisée comme potentialisateur d'un traitement antichoc, sans avoir elle-même un rôle majeur.

2 — Résultats biologiques

Du point de vue biologique, les résultats sont moins appréciables et plus inconstants.

a) Vitesse de sédimentation.

La vitesse de sédimentation atteint le tiers des chiffres initiaux, à l'arrêt du traitement, s'accroît de nouveau pendant quelques jours, pour se normaliser ensuite lentement et spontanément.

b) Fibrinémie.

La fibrinémie diminue franchement sous l'effet du traitement et ensuite lentement après l'arrêt de celui-ci. Mais elle reste assez élevée, pendant une période de 15 jours à 1 mois, avant de redevenir normale.

c) Protides plasmatiques.

Il n'y a pas d'action sur les protides plasmatiques. Le retour à la normale de ceux-ci s'effectue lentement dans les mêmes conditions que chez les malades privés de traitement hormonal.

3 — Résultats électrocardiographiques

La cicatrisation, nous l'avons vu, se fait dans les délais habituels. On ne note pas d'influence sur la régression des signes de lésion.

4 — Influence sur l'évolution générale

Onze des malades traités ont connu une évolution favorable. Deux sont décédés. Le premier avait été hospitalisé dix-sept jours après le début de son infarctus, alors qu'il n'avait reçu jusque là aucun traitement correctement orienté. Il a fait successivement une localisation diaphragmatique puis antéroseptale. Il est mort le neuvième jour de son hospitalisation ; l'évolution jusqu'alors avait été normale. Le deuxième malade était porteur d'un infarctus extrêmement étendu au-dessus de toute possibilité thérapeutique.

5 — Risques de l'hormonothérapie

En administrant de la delta-cortisone à un infarctus du myocarde, on s'expose au risque d'un retard éventuel de cicatrisation des lésions. Mais ce risque n'est pas le seul, car la delta-cortisone provoque une hypercoagulabilité sanguine et une hyperglycémie.

a) Risques de retard éventuel de la cicatrisation.

Ce risque est théorique. Il n'existe pas, bien au contraire, avec les faibles doses d'hormones et la courte durée du traitement.

b) Risque thrombo-embolique.

La delta-cortisone provoque une hypercoagulabilité sanguine, mais aucun accident thrombo-embolique n'a été observé, grâce à la couverture obtenue par les anticoagulants.

c) Risque diabétogène.

Une tendance spontanée à l'hyperglycémie est notée chez les infarctus mais la glycémie ne dépasse pas 1,50 g. et ne s'accompagne pas de glycosurie. La delta-cortisone n'accentue généralement pas cette hyperglycémie. Une influence fâcheuse n'existe que chez le diabétique authentique. Chez un malade dont la glycémie était à 1,72 g. à l'entrée, le quatrième jour du traitement celle-ci monte à 3,60 g. avec 60 g. de glycosurie et une diurèse à 4 litres. L'hyperglycémie régresse spontanément dès la fin du traitement. Chez le même malade, 2 jours après la suppression du traitement, la glycémie est à 1,95 g. et la diurèse est ramenée à 1,8 litre.

Par conséquent l'action de la delta-cortisone paraît être nette sur le syndrome inflammatoire accompagnant l'infarctus du myocarde. Le résul-

tat le plus franc, quelquefois spectaculaire, est obtenu sur l'élévation thermique qui régresse rapidement.

Le traitement hormonal procure de ce fait au malade une détente et un état de bien-être. L'action est moins manifeste du point de vue biologique et s'exerce souvent d'une façon dissociée. La cicatrisation des lésions n'est pas retardée. Le risque thrombo-embolique est couvert par l'administration des anticoagulants. Il ne subsiste que le risque diabétogène.

GIRAUD précise que « La Delta-cortisone doit être réservée aux formes hyperpyrétiques de l'infarctus du myocarde, accompagnées d'un syndrome inflammatoire accusé ». Il est vain de vouloir traiter des malades porteurs de lésions profondes et étendues, qui sont au-dessus de toute ressource thérapeutique et pour qui il n'est pas exclu que l'hormone soit quelquefois dangereuse. D'autre part, les infarctus peu fébriles et sans état de choc réagissent mal à la cortico-thérapie et doivent être traités par la méthode classique.

CHAPITRE III

OBSERVATIONS ORIGINALES

Avant d'exposer nos observations, nous voulons d'abord dire combien d'infarctus du myocarde et quels infarctus du myocarde nous avons traités, comment nous avons posé les indications du traitement et enfin donner un schéma de notre thérapeutique.

I — NOMBRE DE CAS.

Au cours de l'année écoulée, nous avons pu rassembler 30 observations d'infarctus du myocarde traités par la Butazolidine, dont 23 dans le Service de Cardiologie de notre Maître le Docteur MATHIEU, 3 dans la Clinique Médicale A du Professeur MICHON, et 4 dans le Service de Médecine du Médecin-Commandant ARMAND, à l'Hôpital Militaire Sédillot à NANCY.

De ces 30 malades, 21 sont des hommes et 9 sont des femmes. La moyenne d'âge des hommes est de 55 ans ; le plus jeune a 36 ans, le plus vieux 71 ans. L'âge des femmes varie entre 44 et 78 ans ; il est en moyenne de 65 ans.

La plupart des infarctus myocardiques traités sont des infarctus récents typiques : 24 cas. Un petit groupe est constitué par un cas d'infarctus « sous endocardique » et 5 cas d'« infarctus imminents » ou « syndromes intermédiaires ». La localisation des infarctus se répartit comme suit :

Infarctus récents typiques :	24 cas
— antérieurs et antéro-septaux	5
— antérieurs étendus	5
— septaux profonds	4
— postérieurs	10
Infarctus « sous-endocardique » antérieur étendu :	1 cas
« Infarctus imminents » ou « syndromes intermédiaires » :	5 cas
— ischémies sous-épicaudiques antérieures	2
— ischémies sous-endocardiques postérieures	2
— ischémie sous-endocardique antérieure	1

II — CHOIX DES MALADES.

Les premiers de nos malades, dans l'ordre chronologique, ont fait l'objet d'une sélection. En effet, c'est en raison de l'existence de signes de gravité certaine, tels que syndrome hyperalgique, hyperpyrexie, frottement péricardique intense et tenace, que nous avons prescrit de la Buta-

zolidine. Par la suite, c'est d'une façon quasi-systématique que tous les infarctus du myocarde, entrant en service, ont été soumis à la thérapeutique anti-inflammatoire.

Evidemment, il a été tenu compte des contre-indications classiques, telles que ulcère gastro-duodénal récent ou ancien, insuffisance hépatique et insuffisance rénale sérieuses, hémopathies comme anémie et leucopénie, syndrome hémorragique et enfin tumeur maligne. Mais, surtout, le passé digestif des malades a été fouillé, afin de rechercher un ulcère éventuel, car on connaît la fréquence d'association de l'ulcère gastro-duodénal avec l'insuffisance coronarienne.

III — SCHEMA THERAPEUTIQUE.

La médication anti-inflammatoire a été employée, nous l'avons déjà dit, en adjonction au traitement habituel de l'infarctus du myocarde. En effet, les infarctus entrant au service reçoivent, durant les 24 premières heures, des analeptiques et de la morphine à doses réfractées, deux mg à la fois, renouvelables à la demande. Pendant ce temps, on met en œuvre le traitement anticoagulant : 400 mg d'Héparine par jour, les 4 ou 5 premiers jours, relayés, durant le dernier jour de l'Héparinothérapie, par du Tromexane à la dose de 900 mg, puis 600 mg et enfin 300 mg les jours suivants, une surveillance constante du temps de Quick devant permettre de modifier à volonté les doses de Tromexane. Le traitement est complété par des coronarodilatateurs : Neutraphylline - Phénobarbital en suppositoires, Méthyl - 3 - Chromone en comprimés, donnés au bout de quelques jours. De plus, la survenue éventuelle de complications telles que collapsus, troubles rythmiques et hyposystolie nécessite l'emploi de médicaments symptomatiques. Tel est le traitement classique de l'infarctus du myocarde. Au début de l'expérimentation, la Butazolidine a été administrée au bout de quelques jours d'hospitalisation, en vue d'influencer une fièvre persistante, des douleurs rebelles ou un frottement péricardique tenace. Et, par la suite, c'est dès le premier jour qu'elle a été prescrite, sans attendre de tels critères de gravité.

La posologie utilisée est modérée, de l'ordre de 500 mg par jour. La voie d'administration qui nous a semblé préférable est la voie rectale. En effet, il faut éviter, autant que possible, les injections chez des sujets soumis au traitement anticoagulant. De plus, nous avons vu que les injections s'accompagnent parfois d'accidents locaux. Et nous pensons qu'il est hasardeux d'utiliser la voie intra-veineuse chez des malades qui arrivent à l'hôpital en état de choc plus ou moins prononcé, car celle-ci peut occasionner des accidents d'ordre général qui risqueraient d'accentuer le choc. Quant à la voie orale, elle présente l'inconvénient du nombre de comprimés qui ajoutés aux comprimés de Tromexane et à ceux de Méthyl - 3 - Chromone peuvent provoquer une irritation de la muqueuse gastrique. Par conséquent, nous avons pris l'habitude d'administrer à nos malades deux suppositoires de Butazolidine à 250 mg par jour.

La durée du traitement a été en moyenne de 15 jours, représentant environ la moitié du temps de séjour au Service. Nous avons, en principe, suspendu le traitement par la Butazolidine, lorsque le cortège biologique inflammatoire eut nettement diminué ou pratiquement disparu. Les cas très favorables ont été traités durant 6 à 8 jours ; les cas moins favorables l'ont été durant 20 à 30 jours, et, pour eux, la posologie a été ramenée à un suppositoire au-delà des 15 premiers jours.

IV — EXPOSÉ DES OBSERVATIONS.

OBSERVATION N° 1
(Hôpital Militaire Sédillot)

D... Pierre, Lieutenant: 43 ans.

Le père du patient a souffert d'angor. C'est pourquoi le malade craignait pour lui-même l'angor. Il consulte un médecin, le 17 décembre 1957, décrivant des crises pourtant assez évocatrices, mais on le rassure. Ce sont des sensations pénibles rétrosternales brèves (2 à 3') survenant nettement à l'effort. Les crises se rapprochent et s'aggravent, prenant une allure constrictive avec irradiations classiques. Elle durent maintenant 10 à 15' et laissent un engourdissement du thorax et du bras gauche.

Le 23 janvier 1958, le matin au lever, crise très intense qui ne cédera que plusieurs heures après, incomplètement, avec de la morphine. Un E.C.G. démontre l'existence d'un infarctus antérieur étendu très récent.

Le malade est amené au service le 1^{er} février, dans un état inquiétant avec teint terreux légèrement cyanotique. Il avait été traité jusque là par Héparine, Pindione et Aminophylline, sans compter les opiacés. La fièvre qui n'a pas dépassé 38° 3 est tombée. Jusqu'au 27 février, elle ne dépassera pas 37° 8.

Tout se passe d'abord le mieux du monde avec Tromexane, Neutra-phylline - Papavérine - Phénobarbital et un peu de Largactil pour aider le sommeil. Le malade ne se plaint de rien. Aucune complication, si ce n'est un léger frottement péricardique perçu pendant les deux ou trois premiers jours.

La vitesse de sédimentation à 30/63, à l'entrée, tombe à 15/45 huit jours après. Un E.C.G., pratiqué le 17 février, montre une diminution nette des signes de lésion.

Le 27 février, 27 jours après l'hospitalisation, 35 jours après la constitution de l'infarctus, crise sténocardique intense et durable sans cause provocatrice nette. Mais le taux de prothrombine était remonté à 50 % le 24 février, malgré 450 mg de Tromexane.

Bientôt la fièvre s'élève: 38°2 le 27 février, 39°3, le 1^{er} mars. Un frottement péricardique intense apparaît et, les 1^{er} et 2 mars, on note, en outre, une hyposystolie avec bruit de galop, quelques râles aux bases et une turgescence hépatique douloureuse. La digitaline réduit tous ces signes en 48 heures. Disons de suite qu'il n'apparaît plus aucun signe d'hyposystolie jusqu'à la sortie du malade. La vitesse de sédimentation est à 22/38 le 1^{er} mars.

Les signes douloureux persistent et les opiacés, à doses réfractées par 2 mg à la fois, ne donne qu'un faible soulagement. La fièvre subsiste, le frottement péricardique aussi. Toutes les recherches d'étiologie infectieuse sont vaines. La radiographie du thorax au lit du malade ne montre aucun foyer pulmonaire, mais un cœur un peu gros et étalé pouvant correspondre à un léger épanchement péricardique.

Pendant ce temps, on remarque que le Salgydal en suppositoires semble calmer le malade mieux que la morphine. La fièvre est descendue aux environs de 37°7 du 6 au 10 mars, puis elle remonte à 39°2 le 10 et

le 11. Une numération-formule pratiquée le 13 mars montre :

G R	4 500 00
G B	18 400
Poly Neutro	73 %
Poly Eosino	1 %
Poly Baso	0 %
M M N, Lympho	22 %
Mono	4 %

On ne sait plus que faire. Khelline, Papavérine, morphine et dérivés, Aminophylline, rien n'amène de soulagement notable, sauf peut-être le Salgydal aidé de Gardénal et parfois de Largactil.

Or que penser de cet état ? L'E. C.-G. ne montre pas de gros changements, excepté une légère extension de l'infarctus vers l'apex, puis un aplatissement de T en toutes les périphériques, et, le 2 mars, une reprise de l'aspect sus-dénivelé de S. T. en V2, V3, V4.

Ce qui domine c'est le frottement péricardique. On a l'impression d'une péricardite algésiogène évoluant pour son propre compte. En effet, les douleurs qui n'ont pratiquement pas cessé depuis le 27 février sont plutôt de cet ordre.

Le Médecin-Commandant ARMAND décide alors, selon la technique utilisée au service de cardiologie de Nancy, de tenter un traitement à la Butazolidine, en escomptant un effet anti-inflammatoire et antalgique.

Deux ampoules sont injectées le 12 mars (1 200 mg), par suite d'une erreur de l'infirmière. Mais le malade a dormi et se trouve fort bien soulagé. Aucun signe inquiétant n'apparaît. On continue à raison d'une ampoule à 600 mg jusqu'au 16 mars, puis on passe aux comprimés :

400 mg du 17 au 24,

200 mg du 25 mars au 1er avril.

Dans les 36 heures qui ont suivi l'institution de ce traitement, la douleur qui durait depuis 15 jours sans interruption, si ce n'est quelques légères accalmies, a disparu. Il ne persiste que des algies légères de l'épaule gauche.

La fièvre tombe en 3 jours, mais avoisine souvent 37°8. Après l'arrêt de la Butazolidine, du 6 au 8 avril, poussée à 39° qui semble correspondre à un état grippal banal. Du 9 au 23 avril, aucun incident ; l'apyrexie est complète.

Le frottement péricardique disparaît au bout de 3 jours de traitement.

La vitesse de sédimentation est à 12/19 le 21 mars.

L'évolution électrocardiographique s'est faite sur le mode classique, sous le traitement à la Phénylbutazone.

Une radioscopie du cœur pratiquée le 11 avril montre, en oblique antérieure droite, un segment du bord gauche peu mobile donnant une impression de charnière à la jonction avec la zone de battements subnormaux. On pose, alors, la question d'un petit anévrisme du ventricule gauche.

Le malade part chez lui en convalescence le 23 avril ; la convalescence se passe sans incident.

OBSERVATION N° 2

S... Gaston, batelier : 55 ans.

L'histoire clinique remonte au début d'avril 1958, époque où le patient a accusé une gêne précordiale fugace. L'histoire se précise à la mi-avril où des douleurs rétrosternales, d'allure constrictive, surviennent à l'effort durant 3'. Peu à peu, les crises douloureuses deviennent de plus en plus fréquentes.

Le 3 mai 1958, au matin, apparaît une douleur intense ne cédant pas au repos. Après 4 heures de douleurs incessantes, l'hospitalisation est décidée.

A l'entrée, le malade est dans un état inquiétant, il vomit, sa tension artérielle est à 10, 5/8.

Un E. C. G. met en évidence un infarctus antéro-latéral haut.

Le malade est mis de suite au traitement classique.

Les différents examens pratiqués montrent une réaction inflammatoire importante.

Vitesse de sédimentation 68/106

Protéine C Réactive + 5

Fibrinémie 7,59 g

Augmentation nette des alpha-globulines à l'électrophorèse.

Numération - Formule G B : 10 800

Poly Neutro : 77 %

Poly Eosino : 2 %

La fièvre oscille entre 38° et 38°8.

La Butazolidine est administrée le 8 mai, à la dose de deux suppositoires par jour. La fièvre tombe à 37° en 48 heures.

Par ailleurs, l'évolution clinique et électrocardiographique est satisfaisante. Le 5 juin, le malade commence à se lever ; la vitesse de sédimentation est à 12/28.

OBSERVATION N° 3

J... Léonie, 64 ans.

Il y a 3 ans, une hypertension artérielle à 24 de maxima a été décelée chez la malade.

Il y a deux ans, apparition d'une dyspnée d'effort et surtout d'une douleur rétrosternale et précordiale, à type de constriction, irradiant dans la gorge et l'épaule gauche et apparaissant également à l'effort. Pendant deux ans, cet état de choses se maintiendra.

Il y a un mois, la malade, très fatiguée, a présenté à minuit une violente douleur rétrosternale et précordiale à irradiation laryngée et scapulaire gauche, avec sensation d'étouffement et vomissements. Depuis, la malade s'est alitée et finalement s'est décidée à venir à l'hôpital.

Elle est adressée au service, avec un diagnostic de mal angineux.

Le 16 mai 1958, à l'entrée, la malade est pâle et fatiguée. Elle présente de la dyspnée d'effort, des palpitations et des crises douloureuses précordiales assez typiques. L'auscultation cardiaque permet d'entendre à la base un souffle diastolique transitoire ténu, 4/10. Le reste de l'examen clinique met en évidence une hyposystolie assez nette : le foie déborde de

4 travers de doigts le gril costal, les membres inférieurs sont un peu infiltrés d'œdème, il existe des râles aux bases pulmonaires. Un E. C. G. montre un infarctus postérieur avec ischémie latérale.

On entreprend le traitement de l'infarctus par sédatifs et anticoagulants, et celui de l'hyposystolie par diurétiques et tonocardiaques.

Il apparaît rapidement que la malade ne supporte pas l'injection intraveineuse d'Aminophylline-Ouabaïne. Le 23 mai, on supprime l'Aminophylline et on passe aux suppositoires d'Ouabaïne. Le 24 mai, les vomissements qui étaient assez fréquents jusque là se raréfient, et on assiste à une amélioration de l'état général et du moral.

Mais comme la température oscille toujours, depuis le jour de l'entrée, entre 37°4 et 38°4, on prescrit, le 26 mai, deux suppositoires de Butazolidine par jour. La température tombe de 38°4 à 37°8 le jour même et se maintiendra à ce taux pendant la durée du traitement.

Le 28 mai, on administre du sérum glucosé-ouabaîné ; les vomissements reprennent, apparaissant souvent après l'injection intra-veineuse d'Ouabaïne-glucose malgré toutes les précautions prises.

Le 31 mai, devant l'atténuation du syndrome inflammatoire : Protéine C Réactive faiblement positive, vitesse de sédimentation à 8/20, on arrête la Butazolidine. La température remonte un peu à 38°, pendant deux jours, puis baisse ensuite lentement à 37°4.

Le 2 juin, on remplace l'Ouabaïne intraveineuse par l'Ouabaïne en suppositoires. L'état digestif s'améliore nettement, les vomissements disparaissent, l'appétit revient.

Le 11 juin dans la soirée, la malade présente des troubles vasomoteurs : bouffées de chaleur, frissons, froideurs des extrémités ; elle a des nausées et ressent une lourdeur vive au niveau de l'abdomen. La tension artérielle est à 14/10, puis à 11/7, et se maintient à ce niveau.

On entreprend Coramine, Pressyl...

La malade meurt dans la matinée du 12 juin.

Cette mort fut inopinée, car le tableau était, somme toute, satisfaisant du point de vue évolutif.

OBSERVATION N° 4

B... Berthe, 56 ans.

En décembre 1956, la malade a présenté des crises vertigineuses, avec fourmillement des extrémités et paresthésie des doigts de la main gauche. La tension artérielle était à 25 de maxima. Ces crises se sont répétées presque tous les jours, sans horaire particulier, jusqu'au jour où la malade va consulter un médecin en mars 1957. Celui-ci diagnostique une sclérose artérielle périphérique.

En février 1958, la malade ressent, au cours d'une marche, une sensation de brûlure rétromammaire gauche, accompagnée d'une douleur en barre sous-mammaire irradiant dans la gorge jusqu'à la base de la langue. Ces crises se renouvellent au moindre effort. Un traitement, constitué de Khelline, Méthyl — 3 — Chromone, Trinitrine, est entrepris, mais a peu d'effets. Les crises surviennent ensuite même au repos ; elles sont plus intenses ; la douleur irradie dans le dos sous l'omoplate gauche, dans le bras gauche jusqu'au bout des doigts.

Le 17 mai 1958, dans la nuit, la malade est prise d'un accès particulièrement violent et prolongé, avec vomissements bilieux et toux d'irritation sèche. Elle est hospitalisée.

L'examen pratiqué le 18 mai montre un rythme cardiaque régulier mais rapide à 120, une tension artérielle à 16/10. Il existe une paresthésie du pouce et de l'index gauche. Un E.C.G. met en évidence un infarctus antéro-septal.

Les premiers jours de l'hospitalisation, la malade fait de nouvelles crises de temps à autre ; elles sont traitées par les opiacés à faible dose.

La température est de 38° 5, les 18, 19 et 20 mai. On découvre 1,44 gramme d'albumine au litre d'urine.

Le 24 mai, on entreprend un traitement à la Butazolidine : 2 suppositoires par jour. En 3 jours, la fièvre tombe : 37° 6 le 21, 37° 2 le 22. En 36 heures, les douleurs s'estompent ; la malade n'aura plus de crises douloureuses, mais ressentira seulement, de temps à autre, quelques picotements.

Le 2 juin, la Protéine-C-Réactive est négative, mais il existe une accentuation des alpha et des gamma-globulines et une légère baisse de l'albumine ; on suspend le traitement à la Butazolidine.

L'évolution clinique, biologique et électrocardiographique sera favorable par la suite. Il ne faut signaler que la persistance d'une vitesse de sédimentation accélérée : 35/68 le 31 mai, 52/96 le 3 juin, 47/10 le 24 juin.

OBSERVATION N° 5

T... Oméro, Tourneur sur métaux, 51 ans

Aucun antécédent particulier, si ce n'est qu'il s'agit d'un fumeur

Brusquement et sans aucun prodrome, le 24 mai 1958, à 4 h. 30 du matin, première crise sténocardique, caractérisée par une douleur d'une acuité extrême au niveau de l'aire précordiale. La douleur irradie au niveau du creux épigastrique et le long du sternum ; en même temps les deux avant-bras s'engourdissent et des vomissements apparaissent. La trinitrine est inopérante ; on envoie le malade à l'hôpital, après une injection de morphine.

Il entre au service le 25 mai. A l'auscultation cardiaque on entend un frottement péricardique, qui sera très transitoire durant quelques heures, et un bruit de galop. La tension artérielle est à 15/8 ; elle tombera 2 jours plus tard à 10,5/7,5. L'E.C.G. montre un infarctus septal profond. Le bilan biologique met en évidence un cortège inflammatoire important. La vitesse de sédimentation est à 50/75, la Protéine-C-réactive : + 4 ; l'électrophorèse montre une accentuation des alpha-globulines et une baisse de l'albumine, la numération-formule une légère leucocytose : 8 400 GB dont 75 % de polynucléaires neutrophiles.

On adjoint, dès le premier jour, au traitement habituel de l'infarctus du myocarde, de l'ouabaïne en suppositoires et de la Butazolidine à la dose d'un suppositoire par jour.

La température, qui était à 38° 5-39°, devient normale en 3 jours. Les douleurs s'estompent ; le 28 mai on arrête la morphine qui était donnée à doses réfractées. L'évolution est favorable ; on ne note qu'un choc à l'héparine, le 30 mai dans la soirée.

Le 2 juin, soit après 8 jours de Butazolidine, la vitesse de sédimentation est à 35/50, la Protéine-C-Réactive est à + 3. On continue la Butazolidine jusqu'au 10 juin, soit 16 jours de traitement. La vitesse de sédimentation est 5/22, 2 jours après la suspension de la médication. L'E.C.G. se modifie dans des conditions et des délais normaux.

OBSERVATION N° 6

C... Emilie, 68 ans.

La malade présente une cholécystite chronique lithiasique depuis 20 ans, avec de nombreuses poussées ictériques. De plus, c'est une hypertendue de longue date: 24 de maxima avant guerre, 26 en 1957.

En 1938, 39, les premières crises sténocardiques sont apparues à type de torsion sous-mamelonnaire, avec barre douloureuse rétro-sternale et irradiations à la base du cou et dans le bras gauche. Ces crises surviennent nettement à l'effort et durent quelques minutes.

Les premiers jours de juin 1958, les crises deviennent plus intenses et plus fréquentes. Finalement, le 6 juin, la malade est adressée au service, pour crise nocturne douloureuse précordiale avec vomissements et petite chute tensionnelle.

À l'examen, on relève une obésité notable, un œdème des membres inférieurs, une dyspnée importante du type inspiratoire, un point de Murphy douloureux à la pression. La tension artérielle est à 18/11. Un E.C.G. met en évidence un infarctus postérieur récent.

Le traitement classique est mis en œuvre de suite; on y associe de l'ouabaïne. En deux jours les douleurs ont disparu. Mais, devant la persistance de la fièvre à 38° 6, on décide d'administrer de la Butazolidine; la température se normalise en 48 heures. Le traitement à la Butozolidine est poursuivi pendant 14 jours. L'évolution clinique et biologique est favorable. Du point de vue électrique, il faut noter l'apparition d'une ischémie sous-épicaire antéro-latérale passagère.

OBSERVATION N° 7

B... André, coiffeur, 54 ans.

Dès 1918, le malade a présenté une symptomatologie ulcéreuse, laquelle a nécessité une gastrectomie en 1946.

En 1947, artérite probable des membres inférieurs.

Le 7 juin 1958 à 17 heures, première crise sténo-cardiques à type de brûlures au niveau de l'aire précordiale avec irradiations douloureuses vers le maxillaire inférieur et le poignet gauche. Le malade vomit. Le médecin appelé ordonne morphine, Solucamphre, Neutraphylline-papavérine-Phénobarbital et adresse le patient au service.

À l'entrée, un E.C.G. révèle la présence d'un infarctus postéro-latéral. La température est à 38°; il n'y a pas de chute tensionnelle. Le cortège inflammatoire biologique est peu important:

Vitesse de sédimentation: 13/30

Fibrinémie: 5,63 g

Protéine-C-Réactive: + 1

Electrophorèse: légère accentuation des alpha-globulines

Numération-Formule: 11 000 GB

75 % Poly. Neutro.

Deux jours après l'entrée, soit le 10 juin, deux suppositoires de Butazolidine sont donnés par jour. En deux jours la température tombe de 38° à 36° 5; le malade se sent nettement mieux. Devant cette amélioration, on n'administre plus qu'un suppositoire de Butazolidine par jour, et ceci jusqu'au 17 juin. La vitesse de sédimentation reste stationnaire et même baisse lentement; elle est à 13/32 le lendemain de l'entrée, à 12/23 15 jours après.

Le 23 juin le malade va tout à fait bien et ne ressent plus aucune douleur. Du point de vue électrocardiographique, l'aspect ischémie-lésion est peu à peu régressif. Toutefois, un mois après, soit le 23 juillet, les séquelles électriques sont encore importantes, en particulier au niveau de la région postéro-diaphragmatique du ventricule gauche.

OBSERVATION N° 8

P... Marie, 78 ans.

La malade a été traitée, il y a quelques années déjà, pour douleurs angineuses.

Le 2 juillet 1958 au soir, elle est prise d'une crise douloureuse à type de compression rétro-sternale et cervicalgies. La crise se reproduit quelques heures après, malgré le traitement comprenant morphine, camphre, Méthyl-3-Chromone.

Quelques jours se passent sans douleur, puis, le 6 juillet, se produit un nouvel accès nocturne, plus violent que le précédent, avec sueurs, impression de mort imminente et irradiations douloureuses dans le bras et surtout le poignet et les extrémités digitales à gauche. Le médecin décide l'hospitalisation.

Le 7 juillet, la malade entre au service. L'E.C.G. met en évidence une ischémie sous-épicaudique antérieure étendue. On considère la patiente comme présentant un état d'infarctus imminent. C'est pourquoi on lui prescrit un traitement associant anticoagulants, sédatifs et Méthyl-3-Chromone.

Le tableau clinique s'améliore peu, les précordialgies et les cervicalgies persistent; la température, quoique jamais élevée, avoisine cependant 38°. Le 12 juillet, on ajoute au traitement de l'Alcacyl, puis, le 16, 2 suppositoires de Butazolidine qui seront donnés jusqu'au 3 août et relayés à ce moment par 3 comprimés. La Butazolidine amène l'apyrexie en 6 jours et occasionne une amélioration fonctionnelle notable.

Le 25 juillet, une exploration radiologique du rachis cervical montre une arthrose de C2-C3. L'intrication angor-cervicarthrose est ainsi soulignée. On soumet la malade à la radiothérapie et on lui donne de la Naïodine vitaminée B1.

La patiente quitte le service le 10 août avec de la Butazolidine en traitement d'entretien.

OBSERVATION N° 9

M... Léonie, 74 ans.

La malade a présenté, depuis 1954, des troubles sténocardiques survenant d'abord à l'effort, et ensuite, peu à peu, au repos. De plus c'est une hypertendue de longue date.

Elle a fait un premier séjour au service, en décembre 1956, où elle y fut traitée pour sténocardie sévère évolutive. L'E.C.G. montrait une ischémie sous-épicaudique antérieure. La tension artérielle était à 21,5/12; les artères extrêmement dures, sineuses et par endroit dilatées. Des douleurs hépatiques intermittentes, à point de départ vésiculaire, avaient fait envisager la possibilité d'une intrication coronarienne; toutefois les cholésystographies n'avaient pas révélé d'image pathologique. Après la disparition de la tendance hypercoagulable du sang et malgré un traitement coronaro-dilatateur de fond, les algies précordiales avaient persisté, moins fréquentes, certes, mais limitant toujours de la même façon l'activité phy-

sique de la patiente. Les signes électrocardiographiques ne s'étaient pas modifiés de manière sensible. C'est pourquoi un traitement par infiltrations préaortiques avait été envisagé ; mais l'instabilité tensionnelle, constatée au cours du séjour, avait incité à la prudence et à l'abstention de telles infiltrations. Par ailleurs, le bilan biologique s'était montré normal, sauf une urée de 0,56 g et un rapport de Grandpierre à 1,91 indiquant un hy-pofonctionnement rénal modéré

Après ce séjour, la malade a continué à présenter des crises doulou-reuses sténocardiques survenant principalement à l'effort.

Les premiers jours de juillet 1958, les crises deviennent plus fréquen-tes et plus intenses, apparaissant au moindre effort et, au repos, la nuit. Les douleurs qui prennent un caractère constrictif et angoissant irradient dans les deux bras et le cou ; elles se prolongent pendant plusieurs heures et s'accompagnent de vomissements. Le 22 juillet des crachats sanglants apparaissent.

La malade entre au service le 25 juillet. Elle est angoissée, agitée par moments. La température est à 38°. Le pouls est à 120 ; il est irrégulier. La tension artérielle est à 10,5/7,5 ; donc il existe une chute tensionnelle incontestable. L'auscultation cardiaque confirme la tachyarythmie. Du point de vue respiratoire, on note une dyspnée assez intense de type inspira-toire, une submatité des 2 champs pulmonaires avec râles crépitants. Il existe une légère hépatomégalie, le point vésiculaire est assez douloureux. La malade a des nausées, elle vomit fréquemment. L'E.C.G. démontre l'existence d'un infarctus postérieur typique au stade chronique qui n'exis-tait pas lors du précédent séjour ; par ailleurs, la coronarie tronculaire s'est aggravée et on note des signes d'ischémie sous-endocardique anté-rieure ; enfin, sur un rythme sinusal de base, de courts épisodes de fibrillo-flutter apparaissent avec sensation de malaise. Des investigations biolo-giques, il faut retenir une vitesse de sédimentation à 38/96, une Protéine-C-Réactive à + 3, une leucocytose à 11 400 avec polynucléose neutrophile à 82 % et éosinopénie, une augmentation des alpha-globulines avec baisse de l'albumine à l'électrophorèse, enfin une urée à 1,05 g et une glycémie à 1,36 g.

On met en œuvre un traitement anticoagulant par héparine puis Tromexane, tonocardiaque par ouabaïne, régularisateur par quinidine et digitale-quinine, vasopresseur par Pressyl, et coronarodilatateur par Mé-thyl-3-Chromone et Trinitrine.

On administre de la Butazolidine, à raison de deux suppositoires par jour, du 26 juillet au 9 août. La température qui était à 39° 4 le 26 au soir descend à 37° 8 le 27 au soir. Ensuite elle oscillera autour de 37° 4. L'évo-lution se poursuit favorablement, si ce n'est que la malade fait encore quelques crises douloureuses précordiales. On se demande si un facteur psychique n'intervient pas pour entretenir cette succession de crises. On entreprend toutefois un deuxième traitement par la Butazolidine, à raison d'un suppositoire par jour, du 31 octobre au 7 novembre. La température reste à 37° 4, mais les douleurs s'estompent un peu.

OBSERVATION N° 10

E... Charles, chauffeur de taxi, 64 ans.

Aucun antécédent notable, si ce n'est qu'il s'agit d'un gros fumeur et d'un gros mangeur. Depuis quelques années, est apparue une dyspnée d'effort, accusant un petit emphysème pulmonaire.

Le 9 août survient le premier épisode sténocardique à type de douleurs constrictives rétro-sternales irradiant dans le bras gauche, accompagnées de nausées et de vertiges. Les douleurs cèdent rapidement.

Le 10 août, le patient a des nausées, il est très fatigué. Une crise angineuse violente se déclenche en pleine nuit, mais disparaît en peu de temps. Trois heures après, sensation de déchirement thoracique avec irradiation douloureuse dans le bras gauche. Le malade est adressé au service avec le diagnostic d'infarctus du myocarde.

A l'entrée, on est frappé d'emblée par le caractère hyperalgique de l'infarctus. A l'auscultation cardiaque, on perçoit un léger frottement péricardique. La tension artérielle est à 13/8. Le foie est sensible à la palpation. Du point de vue biologique, on note une vitesse de sédimentation à 15/38, une Protéine-C-Réactive à + 2, une leucocytose à 14 500 avec éosinopénie. L'E.C.G. montre l'existence d'une nécrose de localisation septale profonde avec ischémie sous-épicaire antérieure étendue associée.

La Butazolidine est donnée à la dose de deux suppositoires par jour pendant 6 jours, du 12 au 17 août. La température qui était à 38° baisse en 24 heures. Les douleurs et le frottement disparaissent tout aussi rapidement.

Il faut noter, durant l'évolution, l'apparition d'une insuffisance hépatique avec constipation, douleurs abdominales diffuses à type de distension, hypersonorité abdominale, selles mastic, nausées, céphalées et anorexie. Ce syndrome persistera pendant 10 jours et disparaîtra le 26 août.

Le 30 août, survenue d'une douleur aiguë, au niveau de la face externe du membre supérieur gauche, qui cédera le soir même.

Le malade quitte le service le 5 septembre. Le dernier E.C.G. pratiqué montre une ischémie encore assez accentuée sur l'ensemble du précordium.

OBSERVATION N° 11

L... Georges, ouvrier métallurgiste, 69 ans.

Aucun antécédent intéressant.

Le 1er septembre 1958, le malade présente dans la journée des accès sténocardiques paroxystiques, sans rapport avec l'effort et sans aucune irradiation, durant environ 5 minutes. Le malade continue à travailler pendant 8 jours ; il se décide alors à consulter le médecin qui lui conseille une hospitalisation.

Le 10 septembre, il est hospitalisé à Epinal. Un E.C.G. montre un aspect de lésion postérieure avec image en miroir dans la zone antérieure et une ébauche de nécrose postérieure. Quarante heures après l'hospitalisation, un nouvel E.C.G. met en évidence un infarctus postéro-diaphragmatique au stade II avec ischémie sous-épicaire latérale. Malgré le traitement, le malade présente toujours de rares crises sténocardiques. Le caractère un peu insolite de ces crises marquées par une allure spasmodique et fugace, obéissant à la trinitrine et aux opiacés, et l'absence de liens avec l'effort font soulever l'hypothèse d'une épine irritative autre que la thrombose. C'est pourquoi il est adressé au service.

Le 13 septembre, il entre au service. La température est à 38°2, la tension artérielle à 10,5/7. On note une tachycardie à 100, un assourdissement net des bruits cardiaques et un galop probable. Le malade est mis au traitement tonicardique conjointement avec le traitement habituel de l'infarctus du myocarde.

Après quelques jours d'évolution, le malade présente encore des crises douloureuses précordiales, la température oscille autour de 38° 5 et la vitesse de sédimentation est accélérée: 85/105. C'est pourquoi le 20 septembre on prescrit 2 suppositoires de Butazolidine par jour jusqu'au 2 octobre, puis un suppositoire jusqu'au 24 octobre. Les crises douloureuses disparaissent peu à peu, la température se stabilise à 37° en 36 heures et la vitesse de sédimentation baisse d'une façon importante: 7/18 le 29 septembre, 5/7 le 20 octobre.

OBSERVATION N° 12

M... Adrienne, 74 ans.

Des crises sténocardiques d'effort sont apparues dès l'âge de 40 ans.

Le 20 septembre 1958, la malade ressent une douleur rétro-sternale, particulièrement violente, à irradiations maxillaire et bi-brachiale. Un traitement comprenant 25 mg d'héparine par jour et de la morphine est entrepris.

Le 17 septembre, une nouvelle crise éclate, identique mais plus accentuée encore, avec légère chute tensionnelle (14 de maxima contre 16 auparavant). La malade est hospitalisée le 18.

L'E.C.G. à l'entrée met en évidence un infarctus postérieur. Du point de vue clinique, ce qui domine la scène c'est la douleur.

Deux suppositoires de Butazolidine par jour sont administrés du 22 septembre au 5 octobre. L'élément douloureux quoique diminué persiste; on se demande s'il n'est pas en partie ou en totalité psychique. Il ne semble pas, car l'infarctus reste biologiquement évolutif. De 70/104 à l'entrée, la vitesse de sédimentation monte à 90/122 à la fin du traitement à la Butazolidine.

Le 20 octobre on essaie de venir à bout de ce syndrome inflammatoire accusé par un nouveau traitement de un suppositoire de Butazolidine par jour, pendant une dizaine de jours. Le 7 novembre, la vitesse de sédimentation n'a baissé que de moitié: 47/78.

OBSERVATION N° 13

R... Jean, agent de police, 45 ans.

En avril 1958, il est hospitalisé chez le Professeur Kissel, pour l'existence d'une image pulmonaire suspecte. On ne remarque rien de ce côté, mais l'E.C.G. révèle des séquelles d'infarctus du myocarde antéro-latéral. Le patient est mis à la Méthyl-3-Chromone.

Fin août 1958, à la suite d'un repas copieux, le malade se plaint d'élancements douloureux intra-thoraciques, avec irradiations dans l'épaule gauche, qui durent une heure. Les douleurs réapparaissent assez souvent. Un cardiologue est consulté qui, en plus des séquelles d'infarctus, souligne l'intrication d'une cervicarthrose. Le malade est traité par Sovostérol et Dextrarine. La Dextrarine est mal supportée; une heure après la cinquième injection, il survient un violent malaise avec constriction rétrosternale et scapalgies gauches.

Le 29 septembre, le malade est hospitalisé, soit 36 heures après le début de la crise. L'E.C.G. révèle l'existence d'une ischémie sous-endocardique postéro-latérale qui témoigne d'un état d'infarctus imminent. La température est à 38° 6. Le bilan biologique montre une accélération de la vitesse de sédimentation: 43/84, l'absence de leucocytose et une augmentation du taux des transaminases oxalo-acétiques: 70, puis 57 unités le 30 septembre.

On donne deux suppositoires de Butazolidine par jour du 2 au 22 octobre. En 4 jours de traitement, la température qui oscillait entre 38° et 39° descend en-dessous de 37°6. On note une bonne action de la Butazolidine sur les douleurs qui ne réapparaissent pas sous traitement. La vitesse de sédimentation augmente d'abord: 110, 94/92 à la première heure, puis atteint 45 à la fin du traitement. Le taux des transaminases oxalo-acétiques baisse, il est de 5 unités le 9 octobre. La Protéine-C-Réactive est à + 1 le 14. L'évolution électrocardiographique est favorable.

OBSERVATION N° 14

S... Paul, ajusteur-mécanicien retraité, 65 ans.

Aucun antécédent d'importance.

Début octobre 1958, brusquement apparaît à la marche la première crise d'angor d'effort; elle ne dure que quelques minutes. Le lendemain, nouvelle crise d'effort; puis survenue de douleurs angineuses, lors du décubitus nocturne, durant une heure environ. La nuit suivante, insomnie totale; le médecin est appelé et prescrit: Neutraphylline-Phénobarbital, Méthyl-3-Chromone, Trinitrine. Deux jours se passent sans incident.

Le 10 octobre à 22 heures éclate une crise violente caractérisée par des douleurs étendues à tout le précordium, accompagnées de crampes dans l'avant-bras gauche et de douleurs dentaires maxillaires supérieures droites. Le médecin arrive à 3 heures du matin, fait 5 mg de morphine et adresse le malade au service.

A l'entrée, les douleurs sont peu intenses et la température subnormale. Il n'y a pas de collapsus et la tension artérielle est de 16,5/11. Mais l'auscultation cardiaque révèle une tachycardie sinusale à 100 et un bruit de galop gauche présystolique. L'E.C.G. met en évidence un infarctus antérieur étendu. L'électrophorèse montre un tracé sensiblement normal avec légère accentuation des alpha-globulines. Il y a 8 000 G.B. avec polynucléose neutrophile à 87 % et éosinopénie.

La Butazolidine est donnée d'emblée et pendant 20 jours. Au cours des 3 ou 4 premiers jours, se dessine un petit clocher thermique à 38° 4 maximum. La vitesse de sédimentation, peu élevée au début; 5/15 le 12 octobre, s'accélère progressivement pour atteindre un maximum de 72/86 le 21 octobre et baisser lentement par la suite: 10/28 le 4 novembre. Le taux des transaminases oxalo-acétiques atteint son maximum le 12 octobre: 200 unités, et baisse ensuite rapidement pour n'être plus qu'à 37 unités le 19 octobre.

L'évolution clinique est marquée par un accident le 17 octobre. Le malade présente, en effet, une douleur abdominale aigue sus-ombilicale; l'E. C. G. ne révèle aucune modification; le temps de Quick est à 40%. Le 18 octobre, la douleur disparaît. Y-a-t-il eu projection mésentérique? Aucun élément objectif n'est venu confirmer l'hypothèse de l'infarctus mésentérique; en particulier, il n'y a jamais eu de sang dans les selles.

Du point de vue électrocardiographique les lésions se sont nettement étendues.

OBSERVATION N° 15

F... Jean; architecte, 36 ans.

Aucun antécédent d'importance, si ce n'est qu'il s'agit d'un gros fumeur.

Le 12 octobre 1958 vers 19 heures, après une journée passée en famille, le patient subit les atteintes d'une première crise sténocardique à

type d'angoisse rétrosternale, avec irradiation dans les deux membres supérieurs symétriquement. La crise dure une demi-heure avec divers paroxysmes.

Trois jours après, le 15 octobre vers 16 heures, au cours d'une visite chez un de ses clients, le malade est pris d'une nouvelle crise beaucoup plus violente, caractérisée par une douleur rétrosternale constrictive avec irradiations cervicale et bibrachiale. Il est emmené chez le médecin qui ayant diagnostiqué un infarctus du myocarde adresse le malade au service après Coramine, Camphre, Morphine.

A l'entrée, vers 17 heures, la douleur persiste assez violente surtout au niveau des bras. Le malade est très fatigué, il est pâle. Il n'y a pas de collapsus vrai. La température est à 37°1. L'E.C.G. montre des signes discrets d'ischémie sous-épicaudique antéro-septale.

On associe d'emblée, au traitement habituel de l'infarctus du myocarde, deux suppositoires de Butazolidine par jour. En 36 heures les douleurs disparaissent. Le malade se sent rapidement mieux ; le 27, cependant, il aura un malaise général durant un quart d'heure, mais sans douleur très précise. La température monte à 38°8 le 17 au soir, puis retombe en 24 heures pour rester normale par la suite.

Du point de vue biologique, il faut retenir les faits suivants : la vitesse de sédimentation de 8/21 à l'entrée atteint un maximum de 80/112 5 jours après, puis descend lentement ; elle est 16/5 en une heure, le 5 novembre. La Protéine-C-Réactive : + 1 à l'entrée, + 2 les 20 et 23 octobre, négative le 28, + 1 le 5 novembre. Le taux des transaminases oxalo-acétiques de 18 unités à l'entrée dessine un pic à 92 unités le 16 octobre, puis se normalise rapidement.

Du point de vue électrocardiographique, l'évolution est favorable ; le 20 octobre on note déjà une diminution du courant de lésion.

OBSERVATION N° 16

D... Marcel, représentant, 64 ans.

Dans ses antécédents héréditaires et collatéraux, il faut souligner la fréquence des accidents thrombo-emboliques. Sa mère est morte d'une embolie cérébrale, un de ses frères a fait un infarctus mésentérique mortel, un autre frère est mort d'une embolie de nature non déterminée.

Depuis 1956 il souffre d'une asthénie progressive avec dyspnée d'effort ; c'est alors que, jusque là grand fumeur, il décide de ne plus fumer. A cette époque, on décèle une hypertension artérielle à 19 de maxima.

Au début octobre 1958, 15 jours avant son hospitalisation, le malade est réveillé en pleine nuit par une oppression thoracique qui cède rapidement. La nuit suivante, de violentes douleurs rétrosternales surviennent, angoissantes, constrictives, avec irradiation dans le bras gauche ; malgré Trinitrine et morphine, elles ne disparaissent pas.

Une semaine avant l'hospitalisation, se manifeste une insuffisance ventriculaire gauche avec sub-œdème pulmonaire.

Le malade entre au service le 18 octobre. Son état général est très mauvais ; son teint est terreux ; il est fébrile — 38°8 — et anorexique. Il est très dyspnéique et ses crachats sont striés de sang. L'auscultation cardiaque met en évidence une tachycardie à 130, un bruit de galop et un souffle

systolique assez intense à maximum endopexien laissant évoquer un souffle de perforation septale. L'auscultation pulmonaire permet d'entendre des râles bulleux dans les 2 champs, accusant un œdème pulmonaire. Le foie déborde le rebord costal de 2 travers de doigts; il n'y a pas d'œdème périphérique. La prise de la tension artérielle montre d'une part une chute tensionnelle et, d'autre part, un pincement de la différentielle: 12/9. L'E.C.G. confirme la tachycardie qui est sinusale; par ailleurs, il met en évidence un bloc de branche droit complet et une nécrose antéroseptale. Les signes inflammatoires biologiques sont importants. La vitesse de sédimentation est à 103/115; il existe une leucocytose à 12 460 avec polynucléose neutrophile à 89% et éosinopénie; l'électrophorèse montre une accentuation nette des alpha-globulines.

On administre au malade des anticoagulants, des tonicardiques, des diurétiques et de la Butazolidine. Mais on assiste à une aggravation de l'évolution: la température reste élevée, le souffle systolique augmente d'intensité et prend des caractères hémodynamiques nets. Les signes d'insuffisance ventriculaire gauche se précisent; de plus, des hémoptysies assez importantes surviennent traduisant un infarctus pulmonaire à répétition. Le 20 octobre le taux de prothrombine est inférieur à 5%; on arrête le Tromhexane. Le tableau continue à s'assombrir; finalement le malade meurt en œdème aigu du poumon, le 23 octobre, malgré l'administration de Cédilanide, puis de Néosynéphrine et de Lévo-phed justifiés par un collapsus progressif.

Une vérification anatomique a été pratiquée. En voici le compte-rendu.

A l'ouverture du thorax, on constate 0,5 l d'épanchement séro-fibreux non hémorragique dans chaque cavité pleurale. L'aorte est athéromateuse; on note des lésions ulcérées au dessus de la bifurcation. Les reins sont congestifs. Il existe une discrète stéatose hépatique doublée d'une congestion de type cardiaque. On remarque un infarcissement presque global des deux poumons; à droite, le lobe supérieur est infarci massivement, à gauche, seule la lingula est respectée. Quant au cœur, il présente une adhérence péricardique à l'apex et un amincissement de la paroi antéro-latérale et de la pointe; la paroi est atonique et hémorragique à ce niveau. A la coupe les oreillettes et le ventricule droit sont normaux; au niveau du ventricule gauche on constate un anévrisme de la pointe et un début d'anévrisme pariétal; toute la partie inférieure du septum comprise entre la base des deux piliers est nécrosée; l'exploration de cette région septale permet de mettre en évidence un orifice de communication entre les deux ventricules.

OBSERVATION N° 17

D... André, maçon, 55 ans.

Depuis mi-1958, le patient a des crampes douloureuses nocturnes au niveau des mollets.

Depuis septembre 1958, il se plaint de palpitations cardiaques et de sensation de piquûres sous-mamelonnaires gauches.

Le 21 octobre, en se rendant à son travail, il ressent une douleur thoracique en barre à type de déchirure, irradiant dans le bras gauche, accompagnée de sueurs et de nausées. Devant la persistance de la douleur, le médecin consulté décide l'hospitalisation.

Le malade entre au service 24 heures après la constitution de son infarctus. L'état général est bon. Il n'y a pas de collapsus. La tension arté-

rielle est à 12/10,5; le pouls est régulier à 85. L'auscultation cardiaque met en évidence un souffle diastolique de pointe. Le malade signale un endolorissement diffus du précordium. La température est à 39°. L'E.C.G. montre un infarctus antéro-septal haut. Du point de vue biologique, il existe une leucocytose à 11 400 avec 85% de polynucléaires neutrophiles et éosinopénie; la vitesse de sédimentation est à 15 au bout d'une heure, les transaminases oxalo-acétiques à 120 unités le 23 octobre; la Protéine-C-Réactive à + 2 le 23 octobre et l'électrophorèse donne un tracé sensiblement normal.

Quarante huit heures après l'hospitalisation apparaît un bruit de galop; on institue donc un traitement tonicardiaque majeur par ouabaïne jusqu'à la fin du séjour au service. Le bruit de galop disparaît le 3 novembre.

Quatre jours après l'entrée, soit le 25 octobre, l'E.C.G. montre une extension de l'infarctus qui devient antérieur étendu. La température vespérale est toujours élevée: 39°. Les douleurs sont modérées. La vitesse de sédimentation est à 112/120. Le taux des transaminases est encore assez important: 72 unités; la Protéine-C-Réactive: + 2.

Le 25 octobre, on prescrit alors deux suppositoires de Butazolidine jusqu'au 4 novembre. L'action est remarquable sur la température qui tombe à 37°5 en 36 heures. Le taux des transaminases et la vitesse de sédimentation diminuent rapidement: le 5 novembre 41 unités et 44 78. La Protéine-C-Réactive reste cependant positive: + 2 le 6 novembre. L'électrophorèse montre une accentuation des alpha-globulines et une baisse légère de l'albumine le 8 décembre.

L'évolution électrocardiographique reste stationnaire depuis l'administration de Butazolidine.

OBSERVATION N° 18 (Clinique Médicale A)

C... Raymond, mécanicien, 46 ans.

Pas d'antécédent notable.

Le 22 octobre 1958 à 2 heures du matin, survenue d'une douleur précordiale intense, à type d'écrasement, avec irradiation scapulaire gauche et engourdissement du bras gauche.

Le malade entre au service le 22 octobre dans la soirée. La douleur a disparu, mais on note une fièvre à 39°.

L'auscultation cardiaque ne révèle aucune anomalie.

La tension artérielle est à 12/7. L'E.C.G. met en évidence un infarctus du myocarde postérieur. Du point de vue biologique, on remarque une vitesse de sédimentation et une numération-formule sensiblement normales, mais une accentuation des alpha-2-globulines à l'électrophorèse et un taux de transaminases glutamiques oxalo-acétiques à 125 unités.

On entreprend le traitement classique de l'infarctus du myocarde, mais la température tardant à baisser on prescrit alors de la Butazolidine qui amène une normalisation de celle-ci et une nette amélioration de l'état général.

Le taux des transaminases est normal le 6^e jour; l'évolution électrocardiographique est favorable: il n'y a plus de courant de lésion, à la sortie du malade, le 27 novembre.

Il faut noter un incident thérapeutique constitué par l'apparition d'un œdème allergique de l'avant-bras gauche au cours du traitement à la Butazolidine.

Mais il a été de courte durée et peu important.

OBSERVATION N° 19

V... René, Fonctionnaire, 54 ans.

Aucun antécédent notable, si ce n'est qu'il s'agit d'un gros fumeur,

Durant les 4 mois qui ont précédé la constitution de son infarctus, le malade s'est dépensé physiquement.

Sa première crise sténocardique survient le 27 octobre 1958. Il est pris, au cours d'un conseil d'administration, d'une douleur rétrosternale constrictive d'intensité moyenne. Il poursuit ses occupations et veut regagner son domicile en voiture. En s'asseyant sur le siège de son véhicule, il ressent une très violente douleur rétrosternale angoissante, accompagnée de frissons et de sueurs froides. Il conduit néanmoins, avec beaucoup de peine, jusqu'à son domicile.

On appelle un médecin. La tension artérielle est à 14/7. L'injection d'antalgique atténue la douleur qui durait depuis environ une heure et demie. Un E.C.G., fait à domicile, montre un infarctus antéro-septal sous-endocardique (sous-dénivellation en D I, V L, V F, dans les précordiales droites et en V4).

Le malade entre au service le 28 octobre, une vingtaine d'heures après le début de la maladie. Il va déjà mieux et ne se plaint que d'un endolorissement diffus du précordium. Le pouls est régulier à 66. Il existe un petit frottement péricardique dans la région méso-cardiaque. La tension artérielle a baissé, elle est à 9,5/5,5. L'E.C.G. montre une extension de l'infarctus; d'antéro-septal il devient antérieur étendu.

On donne deux suppositoires de Butazolidine, pendant 8 jours, du 28 octobre au 4 novembre. Les douleurs, déjà bien diminuées, s'effacent rapidement. Il se dessine un clocher fébrile à 38°8 le 29 octobre et la température avoisine 38° pendant encore 4 jours. La tension artérielle reste faible durant toute la durée du séjour.

La vitesse de sédimentation à 37 au bout d'une heure, à l'entrée, monte jusqu'à 80 le 31 octobre et reste ensuite encore assez élevée; elle est à 53 au bout d'une heure, le 13 novembre. L'évolution de la Protéine-C-Réactive est similaire de celle de la vitesse de sédimentation. Le taux des transaminases oxalo-acétiques élevé à l'entrée - 78 unités - baisse rapidement: 49 unités le 30 octobre. Le 28 octobre il existe une accentuation des alpha et des gamma-globulines; 15 jours après on constate une baisse légère de l'albumine, des alpha et bêta-globulines, et une accentuation des gamma-globulines.

Le 4 novembre, on est obligé de suspendre la thérapeutique anticoagulante pendant 36 heures, le taux de prothrombine étant descendu en-dessous de 5%.

Du point de vue électrique, l'évolution est favorable. Le courant de lésion s'atténue progressivement jusqu'à disparaître. Le 20 novembre il ne reste plus que des signes d'ischémie sous-endocardique.

OBSERVATION N° 20

(Hôpital Militaire Sédillot)

T... Numa, Lt-Colonel, 55 ans.

Début 1957, des crises sténocardiques, déclenchées par l'effort, surviennent toutes les deux à trois semaines. Peu à peu, ces crises deviennent plus fréquentes et apparaissent à la suite du moindre effort.

En décembre 1957, il est hospitalisé à Sédillot. On lui découvre un infarctus myocardique antéro-septal avec nécrose minime. L'évolution est très favorable. Il sort après un mois et demi d'hospitalisation. Au cours de sa convalescence, il n'a aucune crise. Il reprend son travail sans ressentir de gêne.

Début octobre 1958, des douleurs précordiales réapparaissent, avec sensation de pesanteur dans le membre supérieur gauche et de striction au niveau du poignet gauche. Le malade ressent 3 ou 4 crises durant le mois d'octobre. Début novembre, les crises surviennent au moindre effort et s'accompagnent d'un état nauséux.

Le malade entre au service le 13 novembre. Il est apyrétique. La tension artérielle est à 13/7. L'examen clinique est négatif, si ce n'est que l'on remarque un agrandissement de l'espace de Trombe. Le seul signe biologique perturbé est la vitesse de sédimentation qui est 22/42. L'E.C.G. donne un tracé de «normalisation paradoxale» par rapport aux précédents enregistrements, traduisant certainement une ischémie postérieure en surimpression sur les signes antéro-septaux.

On considère le malade en état d'infarctus imminent. Pour cette raison on lui administre de la Butazolidine :

- 2 suppositoires pendant 8 jours ;
- puis 1 suppositoire pendant 10 jours.

On n'associe que de l'Hypostérol. Au bout de quelques jours il ne survient plus aucune précordialgie. La température qui atteignit 37°4 le soir ne dépasse plus désormais 37°.

Les 17, 18 et 19 novembre, on pratique des dosages des transaminases oxalo-acétiques : 45, 53, 47, 37, puis 41 unités. Ces taux subnormaux dessinent néanmoins un pic à 53 unités qui est certainement l'indice d'une nécrose myocardique minime sans traduction électrique certaine. On entreprend un traitement par Tromexone le 20 novembre.

10 jours après le début de la thérapeutique par la Butazolidine, la vitesse de sédimentation est normale : 1/5.

Du point de vue électrocardiographique, on remarque d'un tracé à l'autre une variabilité de la zone d'ischémie, sans qu'il y ait pour autant d'extension.

OBSERVATION N° 21

S... Marie-Louise, cultivatrice, 44 ans.

C'est une ancienne hypertendue, mais on ne relève aucun antécédent coronarien dans son passé.

Le 11 novembre 1958, la malade présente un syndrome douloureux épigastrique, atypique, accompagné de vomissements bilieux.

Le 12 novembre, se constitue brutalement une ischémie aigue du membre inférieur droit. Tous les signes classiques de l'embolie artérielle

sont présents. La malade est hospitalisée en chirurgie où l'on pratique deux embolectomies itératives, affectant la fémorale commune, puis la tibiale postérieure.

Le 19 novembre, survient une crise douloureuse épigastrique très violente avec vomissements bilieux. On pratique un E.C.G. qui montre l'existence d'un infarctus du myocarde septal profond.

La malade est transférée au service de Cardiologie le 20 novembre.

A l'entrée, la température est à 38°, puis à 38°8 le soir, la tension artérielle à 11/7. La fréquence cardiaque est accélérée mais régulière, les bruits sont assourdis et on perçoit un frottement péricardique mésocardiaque transitoire. Le membre inférieur droit est œdématisé, froid et cyanotique jusqu'en dessous du genou. L'E.C.G. confirme l'infarctus septal profond. L'infarctissement myocardique a dû se dérouler en deux temps : le 11, puis le 19 novembre, si l'on se reporte à l'évolution clinique. Du point de vue biologique, on note un syndrome inflammatoire accusé. Il existe une leucocytose à 15 000 GB, avec polynucléose neutrophile à 82% et éosinopénie. La vitesse de sédimentation est très accélérée : 103/128, 130/136 le lendemain de l'entrée, 144/150 quatre jours après. La Protéine-C-Réactive est à + 3, le 24 novembre. L'électrophorèse montre une augmentation des alpha 2 globulines avec baisse de l'albumine. Le taux des transaminases oxalo-acétiques s'élève à 80 unités le 21 novembre, pour redescendre rapidement.

On prescrit deux suppositoires de Butazolidine par jour, dès le premier jour, en association avec le traitement habituel de l'infarctus. La température se normalise en 48 heures, les chiffres tensionnels remontent un peu. Pourtant, la vitesse de sédimentation reste élevée. De plus, l'aspect du membre ischémié ne s'améliore pas. Une amputation s'impose et on décide un nouveau transfert en chirurgie dans ce but. La thérapeutique par anticoagulants et Butazolidine est suspendue le 27 novembre ; on ne l'aura appliquée que pendant 8 jours.

Le 29 novembre, une amputation au tiers inférieur de la cuisse droite est pratiquée. Les suites opératoires sont défavorables. En effet, le lendemain de l'intervention, la malade présente brutalement un tableau d'hémiplégie gauche par projection embolique cérébrale. Malgré la thérapeutique par sulfate de magnésie, héparine et papavérine, son état devenant de plus en plus précaire, on autorise son retour dans sa famille.

Quelques semaines plus tard, on apprendra que la malade a récupéré.

OBSERVATION N° 22

V... Emilienne, 53 ans.

Son passé est chargé d'antécédents hépatiques. De plus, la malade a fait, en 1953, une phlébite bilatérale des membres inférieurs.

En octobre 1955, survient la première crise douloureuse rétrosternale, à type de pincement, avec irradiations dans l'épaule et le bras droit, et dyspnée, durant une demi-heure. En raison des antécédents hépatiques, on croit à une crise de cholécystite et on soigne la malade en conséquence. Pendant un mois, les crises se répètent fréquemment. Au bout de 5 mois, on fait un E.C.G. qui montre des séquelles d'infarctus postéro-inférieur. Un traitement bien orienté est entrepris ; il amène une amélioration. La malade ne peut cependant reprendre son activité normale ; au moindre effort, elle ressent une fatigue intense.

Depuis mars 1958, les phénomènes douloureux se sont aggravés. Les crises sont nocturnes et cèdent à la Trinitrine au bout de 20'. Il existe des irradiations cervicales et bibrachiales.

Le 28 novembre 1958, les crises se succèdent de 1 heure à 4 heures du matin, puis s'installe un état de mal angineux subintrant. Le médecin fait de la morphine sans résultat.

Le 30 novembre, la malade entre au service. Elle souffre un peu moins, mais elle a des nausées. L'examen clinique relève l'obésité de la malade, un assourdissement des bruits cardiaques, quelques petits râles fins à la base pulmonaire droite, une sensibilité du point de Murphy et un état saburral des voies digestives.

L'E.C.G. met en évidence les séquelles de l'infarctus postéro-inférieur et une ischémie sous-épicaudique antéro-latérale. La vitesse de sédimentation est normale, mais s'élèvera à 26/58 le 5 décembre. L'électrophorèse montre une accentuation des alpha-globulines. Le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques est sensiblement normal: 45 unités le 1er décembre, 44 unités le 5 décembre.

On considère la malade comme en état d'infarctus imminent. On lui applique la thérapeutique de l'infarctus conjointement avec des tonicardiaques et des diurétiques en vue d'influencer ses petites manifestations hypotensives.

A partir du 5 et jusqu'au 12 décembre, on donne de la Butazolidine. La malade est soulagée, mais la température qui était à 38°6, à l'entrée, oscille encore autour de 37°6. On note un faible taux des transaminases: 7 Unités les 10 et 13 décembre; il remontera à 45 Unités le 16 décembre après l'arrêt du médicament.

OBSERVATION N° 23

K... Paul, tailleur sur verre, 52 ans.

Le malade est un bronchiteux chronique de longue date, de plus c'est un gros fumeur.

En novembre 1958, les premières douleurs précordiales apparaissent à la marche; elles durent 2 à 3 minutes et s'arrêtent spontanément à l'arrêt.

Le 14 décembre, les douleurs augment d'intensité, les crises durent environ une heure.

Le 18 décembre, éclate une crise qui durera 24 heures malgré la Trinitrine. La douleur a un caractère constrictif, elle irradie dans le maxillaire inférieur et dans les 2 bras jusqu'aux poignets.

Le malade entre au service le 19 décembre. La douleur est encore intense. La température est à 37°8, mais elle montera à 38°6 le matin et 38°7 le soir du lendemain. La tension artérielle est à 15,5/10, le pouls est régulier à 90. On ne note aucune anomalie à l'auscultation cardiaque. Du point de vue respiratoire, on relève une dyspnée assez importante, une submatité des deux bases pulmonaires et de nombreuses sibilances dans les deux champs. Un E.C.G. met en évidence un infarctus myocardique septal profond. La vitesse de sédimentation est à 3/11, le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques à 110 unités; la numération-formule montre une leucocytose à 10 600 GB avec 75% de polynucléaires neutrophiles et éosinophilie.

La douleur précordiale résiste à deux injections successives de morphine, mais s'atténue cependant vers le soir. On entreprend le traitement par la Butazolidine le lendemain 20 décembre, à la dose de deux suppositoires par jour, pendant 10 jours. La douleur disparaît rapidement et ne réapparaît que de façon fugace et très atténuée. La température baisse lentement; elle est normale au bout de 4 jours de Butazolidine. La vitesse de sédimentation s'accélère sous traitement - 52/77 le 22 décembre - et reste longtemps accélérée; elle est à 55/15 le 30 décembre. Le taux des transaminases diminue lentement; il met 8 jours pour se normaliser.

L'évolution de l'infarctus est marquée par une hypotension précoce et persistante malgré Pressyl et Néosynéphrine. En effet, la tension artérielle tombe à 11/8 le 20 décembre, puis 10,5/5 le 21 et 9,5/6 le 22; elle est encore à 10,5/7 le 8 janvier 1959.

L'évolution électrocardiographique se fait sans incident.

OBSERVATION N° 24

(Hôpital Militaire Sédillot)

D... Marc, Colonel, 71 ans.

Sujet pléthorique de longue date. En 1955, on lui découvre une hypercholestérolémie. Sa tension artérielle est alors à 14 de maxima. En janvier 1955, il présente quelques précordialgies, mais l'E.C.G. ne révèle aucun signe de coronarite.

Le 27 décembre 1958, après le repas de midi, il a quelques douleurs précordiales atypiques.

Le 28 décembre, après le déjeuner également, il ressent une violente douleur précordiale, angoissante, constrictive, gênant les mouvements de la respiration et irradiant dans le bras gauche jusqu'au poignet. La crise dure une heure environ. Le médecin consulté prescrit de la Trinitrine et du Tromexane.

Le 29 décembre, le malade fait deux nouvelles crises.

Dans la nuit du 29 au 30 décembre, des douleurs particulièrement intenses surviennent; elles persistent plusieurs heures, sont accompagnées de nausées et de sensations de barre abdominale. La température est à 38° - 39°. La tension artérielle a baissé, elle est à 9 de maxima. Un E.C.G. fait à domicile, révèle la présence d'un infarctus du myocarde récent. L'héparinothérapie est mise œuvre.

Le malade entre au service le 6 janvier 1959. Il ne se plaint que d'une sensation de gêne précordiale. Il est un peu fébrile: 38°. L'auscultation cardiaque met en évidence une tachycardie à 100, quelques extrasystoles, mais, surtout, un frottement péricardique dont le maximum siège à la partie interne du 3^e espace intercostal gauche. La tension artérielle est à 11,5/8. L'E.C.G. démontre l'existence d'un infarctus antérieur étendu avec onde de nécrose en DI, VR, VL et de V3R à V5 et sus décalage de ST. Du point de vue biologique, on note une leucocytose à 10 000 GB, avec polynucléose neutrophile à 72% et une accélération de la vitesse de sédimentation à 79/126.

En plus du Tromexane et des barbituriques, on prescrit 2 suppositoires de Butazolidine par jour, soit 500 mg. La température se normalise en 24 heures, mais remonte à 38° au bout de 5 jours. La vitesse de sédimentation est toujours aussi accélérée: 80/106. Le frottement péricardique persiste. On décide alors, le 15 janvier, de donner 600 mg de Butazolidine par jour,

en comprimés. La température descend à 37°1 en 24 heures. Le malade remarque que sa gêne précordiale a complètement disparu. Mais le frottement est toujours aussi intense.

Le 16 janvier, apparaît une hyposystolie avec légère hépatomégalie et œdème pré tibial discret. On en vient à bout facilement par de la Digitale.

On revient aux suppositoires de Butazolidine le 20 janvier, pendant 8 jours, et on termine le traitement par des doses décroissantes en comprimés : 300 puis 200 mg jusqu'au 4 février.

Le 30 janvier, le frottement péricardique qui durait depuis 3 semaines, disparaît.

La vitesse de sédimentation diminue : 50/87 le 26 janvier, 15/35 le 7 février.

La leucocytose a disparu le 2 janvier, mais est apparue une légère anémie à 3 520 GR qui ne persistera pas, lors d'un nouveau contrôle sanguin, après la suspension du traitement par la Butazolidine.

Par contre, l'évolution électrique n'est pas satisfaisante ; d'importants signes d'ischémie-lésion persistent. On suspecte la constitution d'un anévrysme pariétal. Cette suspicion est d'ailleurs renforcée, trois mois après le début de la maladie, par la constatation, à la radioscopie, d'une zone rigide, au niveau du bord gauche du cœur, qui suit mal les mouvements cardiaques.

OBSERVATION N° 25

S... Paul, fonctionnaire, 49 ans.

Aucun antécédent d'ordre coronarien.

Le 7 janvier 1959, à 2 heures du matin, le malade est réveillé par une douleur thoracique de type sténocardique. Il est vu par le Docteur PERNOT à 3 heures. La tension artérielle est alors de 15/10. Le cœur est régulier et lent. La douleur n'est influencée ni par la Trinitrine, ni par l'Aminophylline ; elle est seulement atténuée par les opiacés.

Le malade entre au service à 9 heures. Sa tension artérielle est à 12/10. L'auscultation cardiaque est normale, mais le cœur un peu rapide. L'E.C.G. est pratiquement normal et c'est seulement à 16 heures que les signes électriques d'infarctus myocardique postéro-latéral apparaissent. A 19 heures, la tension a encore baissé : 10/7. Le malade est fébrile : 38° ; la douleur est toujours présente, bien que modérée.

On prescrit deux suppositoires de Butazolidine par jour, le 8 janvier. La douleur disparaît le soir même ; ne persistent, par la suite, que de petits « picotements » précordiaux. La température tombe à 37° au bout de 48 heures. Le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques, à 58 unités à l'entrée, dessine un pic à 103 unités, le 8 janvier au soir, puis se normalise rapidement : 30 unités le 13 janvier. La vitesse de sédimentation, à 20/30 à l'entrée, s'accélère sous traitement : 86/108 le 13 janvier, 81/97 le 26 janvier. Pour cette raison, on prolonge le traitement à la Butazolidine, à la dose d'un suppositoire par jour, du 20 janvier au 2 février. La vitesse de sédimentation diminue, elle est à 20/40 le 10 février.

L'hypotension qui est apparue le jour même de l'entrée et qui se maintient entre 10 et 11, pour le maxima, motive l'adjonction de Néosynéphrine à la thérapeutique de l'infarctus.

L'évolution électrocardiographique est très favorable. Le segment ST revient à la ligne isoélectrique le 22 janvier, soit 15 jours après la constitution de l'infarctus.

OBSERVATION N° 26

(Clinique Médicale A)

D... Emile, Chauffeur routier, 53 ans.

Le 9 février 1959, alors que le malade déchargeait un camion, une crise douloureuse de localisation épigastrique et préthoracique, de caractère atypique, survient. L'E.C.G. révèle un infarctus du myocarde.

A l'entrée, le 10 février, les douleurs sont vives, de siège nettement épigastrique, sans accompagnement de vomissements; la tension artérielle est à 15/10, les bruits cardiaques sont extrêmement sourds. L'E.C.G. met en évidence un infarctus antérieur très étendu. D'ailleurs le bilan biologique confirme l'importance de la nécrose myocardique, en particulier le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques qui est à 173 unités le 11 février et 160 unités le 12. On remarque également une accélération de la vitesse de sédimentation à 20/48 le 11 février, puis 98/126 le 17 février, une leucocytose à 10 000 GB avec 86% de polynucléaires neutrophiles, une accentuation des alpha-globulines et enfin une Protéine-C-Réactive à plus 2.

Le traitement classique de l'infarctus du myocarde est mis en œuvre. Mais le 14 février, soit le 4^e jour après l'entrée, un frottement péricardique apparaît. Devant la persistance de celui-ci, on décide, le 16 février, d'administrer de la Butazolidine. L'action du médicament anti-inflammatoire est remarquable sur ce frottement péricardique ainsi que sur les douleurs qui l'accompagnaient. Tout rentre dans l'ordre en deux jours.

L'évolution, par la suite, est favorable.

OBSERVATION N° 27

C... Marie-Louise, 77 ans.

La malade est soignée depuis une dizaine d'années pour de l'emphysème. De plus, on lui a découvert, il y a 8 ans, une hypertension à 24 de maxima.

Le 14 février 1959, à deux heures du matin, la malade est réveillée par une douleur de siège mésothoracique irradiant légèrement vers le creux auxiliaire gauche. La douleur disparaît d'elle-même en une heure environ.

Le 15 février vers 7 heures du soir, après la montée d'un escalier, la dyspnée est importante et la douleur thoracique réapparaît soudainement au niveau du sein gauche avec irradiation vers l'épaule. La tension artérielle est à 19. Le médecin adresse la malade au service.

La patiente apparaît pléthorique, pâle, dyspnéique, asthénique. Elle se plaint de quelques lancées douloureuses de durée brève. Le pouls est à 68, la tension artérielle à 15,5/7. L'auscultation rend compte d'un assourdissement des bruits cardiaques, d'un souffle holosystolique en écharpe, de quelques râles crépitants à la base pulmonaire gauche et de ronchus disséminés.

L'E.C.G. met en évidence un infarctus du myocarde postéro-inférieur, et un petit allongement de l'espace PQ.

La vitesse de sédimentation est à 63/100, la fibrinémie à 3,68 g. La Protéine-C-Réactive est négative. Il existe une leucocytose à 10 400 GB avec polynucléose neutrophile à 79% et éosinopénie. L'électrophorèse, enfin, montre une accentuation des alpha et des gamma-globulines.

Le traitement classique est entrepris ; on y ajoute des aérosols d'antibiotiques pour les signes pulmonaires.

Le 17 février, on assiste à une chute importante de la tension artérielle qui est à 10/4,5. On prescrit des vaso-presseurs. Dans la soirée la tension artérielle est remontée à 12/6. Mais l'E.C.G. met l'accent sur une dissociation auriculo-ventriculaire. On administre de l'éphédrine puis du lactate intra-veineux.

Le 19 février, la tension artérielle est à 16/7, mais la dissociation auriculo-ventriculaire persiste toujours. On met en route la thérapeutique anti-inflammatoire par la Butazolidine à la dose de deux suppositoires. La dissociation est disparue le lendemain. La température passe de 37°8 à 37° en deux jours. L'état général s'améliore nettement.

Par contre la vitesse de sédimentation est élevée : 119/132 le 20 février, 116/131 le 23. Les alpha-globulines se sont encore accentuées le 26 février, tandis que la fibrinémie est à 10 g. Seules les perturbations de la numération-formule ont disparu (le 24 février : 7 700 GB, dont 74% de polynucléaires neutrophiles et 4% d'éosinophiles).

Le 24 février, il survient une crise de rétention urinaire aigue. Le sondage ramène deux litres d'urine. Une consultation en urologie permettra de découvrir une hypertrophie du col vésical.

Le 26 février, apparition d'un hématome du volume d'une orange au niveau du grand dorsal droit. On arrête le Tromexane pendant 2 jours.

On suspend la thérapeutique anti-inflammatoire le 4 mars. A ce moment, la fibrinémie a nettement diminué (5,74 g), les alpha-globulines également. Par contre, la vitesse de sédimentation est à 105/110 le 28 février, et la Protéine-C-Réactive à + 3 le 5 mars.

Le 12 mars, il apparaît un syndrome polyarticulaire douloureux avec, en particulier, un gonflement articulaire au niveau des articulations interphalangiennes, une rougeur cutanée et une gêne à la mobilisation. L'uricémie est à 0,122 g. On conclut à une polyarthrite goutteuse. En même temps les signes biologiques inflammatoires s'accroissent de nouveau :

- Protéine-C-Réactive : + 5 le 10 mars, + 6 le 13 mars ;
- Fibrinémie : 8,66 g le 11 mars, 9,30 g le 14 mars.

Seules la numération-formule et les protéines plasmatiques ne subissent aucun changement.

On reprend le traitement par la Butazolidine à la dose de deux suppositoires. Tout rentre dans l'ordre rapidement.

Le 16 mars, on transfère la malade en urologie pour résection du col vésical.

OBSERVATION N° 28

(Hôpital Militaire Sédillot)

B... Roger, Gendarme, 40 ans.

La mère du patient a fait une embolie pulmonaire après hystérectomie.

En 1952, le patient aurait présenté une crise douloureuse précordiale assez typique, mais sans anomalie électrocardiographique.

Le 14 avril 1959 vers 16 heures, crise violente caractérisée par une douleur précordiale irradiant dans les deux bras, une gêne respiratoire et

un malaise général. Le médecin prescrit Neutraphylline, Dolosal et Largactil. La douleur s'estompe un peu vers minuit.

Le malade arrive au service 24 heures après le début de la crise, soit le 15 avril à 15 heures. Il est très anxieux, ses traits sont tirés. Il ressent une gêne précordiale prononcée et une douleur à l'épaule gauche.

Il est un peu fébrile, 37°6, mais son pouls est à 108. Les bruits cardiaques sont assourdis. Le ventre est ballonné.

L'E.C.G. montre l'existence d'un infarctus antéro-septal étendu avec bloc de branche droit complet.

La vitesse de sédimentation n'est pas encore accélérée: 5/12. La fibrinémie est à un chiffre normal: 3,25 g. La numération-formule montre une leucocytose à 10 800 GB, avec 84% de polynucléaires neutrophiles et éosinopénie, l'électrophorèse une augmentation des alpha 1 et surtout alpha-2-globulines.

Le patient est mis aux anticoagulants, Héparine puis Tromexane. D'emblée on associe la thérapeutique anti-inflammatoire: Butazolidine en comprimés:

- 600 mg pendant 12 jours;
- 400 mg pendant 8 jours;
- 200 mg pendant 7 jours.

Le lendemain 16 avril, légère ondée fébrile à 38°2, puis le 17, 37°5 et le 18, 37°. Le 11 également le pouls sera normal à 80.

Le 17, toute douleur a disparu.

Notons l'apparition d'un bruit de galop le 16, ainsi que quelques râles crépitants aux deux bases pulmonaires; ces signes disparaîtront 2 jours après, grâce à quelques gouttes de Digitaline. Les bruits cardiaques sont nettement mieux frappés le 19.

Du point de vue électrocardiographique, le bloc de branche droit disparaît après 4 jours d'hospitalisation, le courant de lésion après 17 jours.

L'évolution du syndrome biologique inflammatoire est tout à fait remarquable. La vitesse s'accélère d'abord sous traitement: 27/70 le 17 avril, 70/98 le 18 (valeur maximum 4 jours après l'entrée) puis redescend: 35/80 le 20, 30/50 le 22, 12/28 le 24 (chiffres subnormaux 10 jours après l'entrée), 2/3 le 6 mai. L'action de la Butazolidine est aussi favorable sur le leucocytose:

- 18 avril: 9 000 GB, 67% Poly Neutro, 2% Poly Eosino
- 22 avril: 8 700 GB, 65% Poly Neutro, 2% Poly Eosino
- 28 avril: 5 700 GB, 61% Poly Neutro, 4% Poly Eosino.

Les valeurs de la fibrinémie sont toujours restées normales. Elles ont dessiné une ligne légèrement ascendantes:

- 3,25 g le 16 avril
- 3,40 g le 17 avril
- 4,05 g le 20 avril
- 4,10 g le 24 avril
- 4,30 g le 29 avril
- 4,40 g le 6 mai
- 4,60 g le 15 mai

OBSERVATION N° 29

B... Aimé, Manœuvre, 56 ans.

Le malade, sans antécédent sténocardique, présente, le 4 mai 1959, de violentes douleurs thoraciques constrictives sans irradiation cervico-brachiale, mais dont le caractère et la persistance évoquent assez bien la constitution possible d'un infarctus myocardique ; il est hospitalisé le jour même.

A l'examen clinique on note une tachycardie régulière associée à une fièvre à 38°7. La tension artérielle est à 13/8, mais dès le lendemain elle tombera à 10/7. A l'E.C.G. il n'existe aucun signe d'infarctissement, mais seulement une ischémie antéro-septale.

Le bilan biologique montre un syndrome inflammatoire dissocié : leucocytose à 15 400 globules blancs avec polynucléose à 88 % et éosinopénie, augmentation des alpha-2-Globulines. Mais la vitesse de sédimentation est sensiblement normale (elle restera toujours modérée), la Protéine-C-Réactive est négative et le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques est normal.

On entreprend le traitement habituel de l'infarctus du myocarde. Le lendemain de l'entrée au service, on constate l'apparition de frottements péricardiques intenses dans la région endopexienne. On se demande s'il ne s'agit pas là d'une péricardite aiguë cryptogénétique, mais les recherches virologiques sont toutes négatives.

On adjoint de la Butazolidine au traitement, du 5 au 11 mai. Le frottement péricardique disparaît en 24 heures. L'état général est rapidement bon ; la fièvre persiste pendant 4 jours, elle tombe le 9 mai.

L'évolution biologique est également des plus satisfaisantes. Le 20 mai, soit 15 jours après le début de la maladie, la leucocytose a disparu : 7 200 globules blancs, dont 78 % de polynucléaires neutrophiles et 3 % d'éosinophiles ; les alpha-2-Globulines ont un taux normal.

Toutefois, les tracés électrocardiographiques, obtenus une dizaine de jours après les premiers, font apparaître l'existence d'une onde Q en dérivation postéro-inférieure à la limite du pathologique. C'est pourquoi il faut tenir comme probable la survenue d'une nécrose postéro-inférieure discrète avec courant de lésion transitoire, ce qui expliquerait assez bien le taux peu élevé des transaminases (chiffre maximum 26 unités le 5 mai).

OBSERVATION N° 30

(Clinique Médicale A)

C... Louis, Fleuriste, 58 ans.

Dans ses antécédents héréditaires et collatéraux, on relève la mort du père par embolie à l'âge de 59 ans et un ulcère duodénal chez un frère.

Le malade a déjà fait une crise douloureuse précordiale en 1957. Mais, depuis, il présente une symptomatologie digestive plutôt que cardiaque, faite de régurgitations et de brûlures oesophagiennes.

Le 24 mai 1959 dans l'après-midi, il ressent une douleur rétro-xyphoïdienne brutale et intense, irradiant dans les machoires et dans les bras, accompagnée d'angoisse et de sueurs froides.

A l'entrée, le 25 mai, le malade souffre énormément, il vomit; sa tension artérielle est assez basse, 11/8. On trouve dans ses urines des quantités très appréciables de sucre et d'acétone. Mais le bilan humoral montre qu'il ne s'agit que de troubles traduisant une souffrance cellulaire générale transitoire (glycémie: 1,14 g, pH sanguin: 7,34, réserve alcaline: 25 %).

L'E.C.G. révèle des signes incontestables d'infarctus postérieur. Le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques est à 139 unités. Les autres épreuves biologiques montrent une réaction inflammatoire assez accusée.

On ajoute au traitement classique de d'infarctus du myocarde et de l'acydo-cétose deux suppositoires de Butazolidine, à partir du 27 mai. La température qui était alors à 38°2 devient normale en 3 jours. L'évolution biologique et électrocardiographique est favorable. Notons qu'il n'y a plus de corps cétoniques dans les urines le 5 juin, et que, d'autre part, l'état digestif n'est pas aggravé par la médication anti-inflammatoire.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS

Pour se faire une idée exacte du bien-fondé et de l'intérêt de l'emploi de la Butazolidine dans la thérapeutique de l'infarctus du myocarde, il convient d'envisager les résultats obtenus, d'un point de vue synthétique et d'un point de vue analytique. Par conséquent, il faut considérer l'influence du médicament sur l'évolution générale de l'infarctus et analyser les différents résultats, en se basant sur les critères cliniques, électrocardiographiques et biologiques. Ensuite, il est nécessaire d'étudier sommairement la tolérance de la médication.

I — RÉSULTATS GLOBAUX

Nous savons que l'infarctus du myocarde est une maladie grave et qu'il comporte un pronostic assez sombre. Même depuis l'emploi des anticoagulants, la mortalité, dans le premier mois de l'évolution, reste élevée : elle est en moyenne de 15%. Pour LINDEN, elle est de 30,5%, pour SCHILLING de 16,7%, pour HUBER, MAGER et TOLK de 7,3%. Une statistique de HOLTON, portant sur 166 cas, donne une mortalité de 25,9%. Sur 589 cas, WRIGHT, MARPLE et BECK relèvent 94 morts, soit 16% de mortalité. Sur 146 cas, LENEGRE et BEAUMONT ont 17 morts, soit 11,6% de mortalité. Un groupement de 21 statistiques, portant sur 1.914 cas, donne une mortalité de 14,8%.

Sur les 30 malades que nous avons traité, 28 ont connu une évolution favorable et 2 seulement sont morts. **La mortalité a été de 6,6%.** Il faut dire que ces deux cas mortels ont été vus tardivement, après la constitution de l'infarctus, et qu'ils présentaient, à l'entrée, des signes de gravité accentués et des complications.

Premier cas (observation N° 3)

Il s'agit d'une femme de 64 ans qui est entrée au service un mois après le stade aigu de l'infarctus. Elle était en état d'hypotension et présentait une hyposystolie certaine : hépatomégalie à quatre travers de doigts, œdème des membres inférieurs et râles aux deux bases pulmonaires. La butazolidine n'a été administrée que secondairement, 10 jours après l'hospitalisation, en vue de venir à bout d'un état fébrile persistant. Le traitement anti-inflammatoire n'a duré que 5 jours, en raison de l'amélioration très nette des signes cliniques et surtout des signes biologiques : vitesse de sédimentation à 8/20, Protéine-C-Réactive à + 1. La mort est survenue, 12 jours après la suppression de la Butazolidine, dans un tableau de choc et de douleur abdominale aiguë. La malade a-t-elle fait un infarctus mésentérique qui n'a pas été vérifié anatomiquement?

Deuxième cas (observation N° 16)

Il s'agit d'un homme de 64 ans, entré 15 jours après la constitution de son infarctus. Son état s'est avéré d'emblée très grave. On lui a découvert un souffle de perforation septale. Il était en état d'insuffisance ventriculaire gauche, avec subœdème pulmonaire. Les signes biologiques étaient très perturbés, notamment la vitesse de sédimentation à 103/115. Un infarctus pulmonaire à répétition est venu assombrir encore le tableau, deux jours après l'hospitalisation. Le malade est mort en œdème aigu du poumon, après un séjour de 4 jours. La vérification anatomique a donné la confirmation de la perforation septale et des infarctus pulmonaires multiples. Il est certain que ce cas était au-dessus de toutes les ressources thérapeutiques. D'autre part, on ne peut accuser la Butazolidine d'avoir hâté l'évolution fatale, car la dose administrée a été minime et un traitement tonocardiaque et diurétique a été institué, concurremment avec un régime désodé, dès le premier jour.

Quoiqu'il en soit, notre statistique se place parmi les meilleures. C'est là déjà un résultat fort appréciable. Nous pouvons dire, dès à présent, qu'il n'est pas dangereux d'administrer de la Butazolidine aux infarctus du myocarde, mais qu'au contraire celle-ci contribue à améliorer le pronostic d'une façon certaine.

II — RÉSULTATS ANALYTIQUES.

Les conclusions que l'on donne à un travail ne doivent pas se fonder seulement sur de simples impressions générales, si favorables soient-elles. Il faut les étayer par des résultats aussi précis que possible. Nous étudierons donc l'effet de la Butazolidine sur les différents critères qu'il est habituel d'envisager en matière d'infarctus du myocarde : critères cliniques, critères électrocardiographiques, critères biologiques. Puis nous examinerons quelques cas particulier où le médicament a eu une action tout à fait spéciale et remarquable.

1) Critères cliniques.

Ces critères sont ordinairement représentés par la fièvre et les douleurs. Mais il n'est pas rare de rencontrer également un frottement péricardique. Peuvent apparaître aussi, au cours de l'évolution de la maladie, des complications telles qu'une hyposystolie, des troubles du rythme et un collapsus.

a) Effet sur la température

La température est un élément d'appréciation précieux de la gravité de l'infarctus, une hyperthermie étant toujours l'indice d'un infarctus qui compromet sérieusement les jours du malade. En général, la fièvre s'allume vers la 12^e ou la 24^e heure, oscille entre 38° et 39° durant la première semaine, pour revenir progressivement à la normale vers le 10^e jour. Si la température avoisine 40° ou si elle ne se normalise pas dans ces délais et persiste pendant des semaines sous forme d'une fébricule à 38° - 37°, on se trouve en présence d'un infarctus très grave.

De notre expérimentation, il ressort que l'effet de la Butazolidine sur la température a été précoce, remarquable et constant. Deux groupes de malades doivent être distingués. Le 1^{er} groupe a reçu la Butazolidine en raison d'une hyperthermie persistante ; le médicament a donc été administré secondairement et l'on a assisté à un retour de la température au voisinage de la normale au bout de 48 heures en moyenne : 4 fois ce fut en 24 heures,

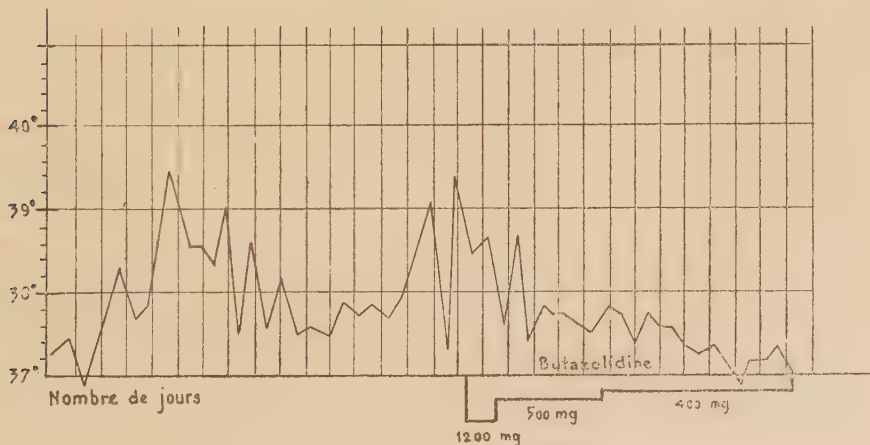
2 fois en 36 heures, 8 fois en 48 heures, une fois en 3 jours, une fois en 4 jours, et une fois en 6 jours. Lorsque la «cassure» de la courbe thermique a été obtenue, l'apyrexie se maintient en général complète pendant et au-delà du traitement anti-inflammatoire. Dans deux cas seulement, alors que les malades recevaient toujours de la Butazolidine, une fébricule à 38° se manifesta, durant 24 heures chez l'un et 4 jours chez l'autre. Un seul malade fit une poussée à 38° pendant deux jours, à l'arrêt du traitement. Un des plus beaux exemples de cette action de la Butazolidine est fourni par l'observation N° 1 dans laquelle on voit la température, qui depuis une quinzaine de jours avoisinait 39°, baisser en lysis de 39°4 à 37°4 en 48 heures (fig. N° 1).

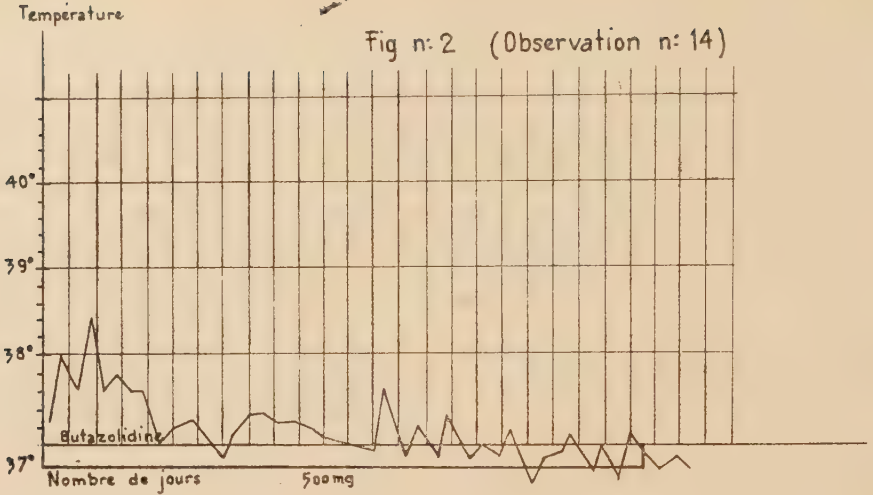
Les malades du deuxième groupe ont été traités d'emblée par la Butazolidine, dès leur arrivée au service et, partant, sans attendre l'apparition de la fièvre. Dans ce cas, on a assisté à une ondée fébrile d'intensité réduite, évoluant entre 37°8 et 38°5, 38°8 au maximum, et de durée très courte: 3 à 5 jours. L'observation N° 14 représente le type de cette évolution de la température (fig. N° 2).

Tous nos malades ont bénéficié de cette action anti-thermique très remarquable de la Butazolidine. Mais on pourra nous objecter qu'il s'agit là d'un effet «de masque» et qu'il est superflu de faire disparaître la fièvre si, par ailleurs, l'évolution de la maladie reste la même. Nous ne le pensons pas, car la chute thermique s'accompagne de l'amélioration d'autres critères. Et, de toute façon, il est très utile de réduire ou d'arrêter la réaction thermique qui s'accompagne toujours de signes subjectifs très désagréables. L'obtention de l'apyrexie va de pair avec une reprise de l'état général et une sensation de mieux-être. Nous croyons que c'est là un argument déjà suffisant pour l'utilisation de la Butazolidine dans le traitement de l'infarctus du myocarde.

Temperature

Fig n:1 (Observation n:1)





b) Effet sur la douleur.

La douleur est un critère essentiellement subjectif. Pourtant elle atteint une grande acuité dans l'infarctus du myocarde et le malade apprécie aisément son atténuation ou sa disparition. En général la douleur s'estompe dans les 24 ou 36 heures. Mais il peut exister un syndrome hyperalgique persistant, signe de haute gravité.

La plupart de nos malades ont reçu de la morphine et il est difficile de faire la part de l'action de la Butazolidine sur la disparition de la douleur. Cependant, lorsque la médication est administrée d'emblée, en même temps que la morphine, il est certain qu'elle agit de deux façons :

- par son effet antalgique propre ;
- par son action-retard sur la morphine.

Nous avons observé que les doses de morphine nécessaires étaient plus faibles et la disparition de la douleur plus rapide. Par la suite, l'évolution de la maladie n'est émaillée que par de rares épisodes d'endolorissement précordial ou brachial, fugaces et peu intenses.

Lorsque la Butazolidine est prescrite secondairement, le drame douloureux initial étant passé, on remarque un espacement de ces épisodes, ou même une disparition complète. Nous en donnerons comme preuve le cas N° 24. Il s'agit d'un malade, vu huit jours après la constitution de son infarctus, qui reçut deux suppositoires de Butazolidine quotidiennement, dès son arrivée au service. Malgré tout, il accusait toujours, de temps en temps, une vague gêne précordiale. On décida alors de changer de voie d'administration : on lui donna six comprimés par jour. La muqueuse rectale du malade résorbait-elle mal le médicament ? Toujours est-il qu'il ne se plaignit plus de rien.

Nous avons eu l'occasion de traiter cinq syndromes hyperalgiques. L'action de la Butazolidine s'y fit sentir nettement, sauf dans l'observation N° 12 où nous devons reconnaître un échec partiel. Mais elle fut remarquable dans l'observation N° 1 où des douleurs importantes et tenaces, allant de

pair avec une hyperpyrexie et un frottement péricardique, persistaient depuis une quinzaine de jours. Rien ne les calmait, y compris les opiacés. La Butazolidine les fit disparaître en 36 heures.

En conclusion, l'effet antalgique de la Butazolidine dans l'infarctus du myocarde est d'importance variable, mais il se rencontre dans tous les cas ; il est particulièrement net sur la plupart des syndromes hyperalgiques.

c) Effet sur le frottement péricardique.

Comme l'écrivait très bien René MARIE dans sa thèse, le péricarde présente toujours un peu d'inflammation dans la région de l'infarctus du myocarde. CHARLES et ses collaborateurs ont autopsié 60 cas de thrombose coronarienne avec infarctus du myocarde ; ils ont trouvé 48 atteintes péricardiques, soit 80%. Cette fréquence de la réaction péricardique est pour nous un argument supplémentaire en faveur de l'utilisation de la thérapeutique anti-inflammatoire.

L'atteinte péricardique est le plus souvent muette cliniquement. Ses manifestations objectives en sont assez rares. Trois fois nous avons pu entendre un frottement péricardique discret et fugace ; sa disparition ne peut constituer un test valable de l'efficacité du médicament utilisé.

Par contre, chez quatre malades, il s'est agi d'un frottement intense : trois fois il disparut sous l'effet du traitement, une fois seulement il persista assez longtemps.

Observation N° 26

Un frottement péricardique intense, accompagné de douleurs importantes, est apparu cinq jours après la constitution de l'infarctus. Après 48 heures de cet état de choses, la prescription de Butazolidine fit tout rentrer dans l'ordre au bout de 36 heures.

Observation N° 29

La Butazolidine fit disparaître, en 24 heures, un frottement péricardique intense apparu le lendemain après le début de la maladie.

Observation N° 1

Un frottement péricardique intense a persisté durant 15 jours, accompagné de douleurs précordiales et d'un état fébrile important. Une radiographie, faite au lit du malade, montrait un cœur dilaté et incitait à suspecter un léger épanchement péricardique. Le tableau présenté par le malade faisait penser à une péricardite algésiogène évoluant pour son propre compte. La Butazolidine, mise en route secondairement, fit disparaître le frottement en trois jours.

Observation N° 24

Le malade nous est arrivé, huit jours après la constitution de son infarctus, présentant également un frottement péricardique avec, à la radiographie, possibilité d'épanchement. La Butazolidine fut prescrite d'emblée, mais le frottement n'a disparu qu'au bout de trois semaines. Peut-on parler d'un échec de la thérapeutique anti-inflammatoire ? Il semble qu'il vaille mieux parler d'un demi-échec, car, malgré la gravité du cas et le sombre pronostic que laissait prévoir une telle atteinte péricardique, l'évolution fut favorable par la suite.

On peut s'étonner de la persistance du frottement péricardique dans ces deux dernières observations. Une recherche dans la littérature nous a

permis de relever un cas cité par MASTER et Coll. où le frottement ne disparut qu'après un mois.

Chez ces deux malades qui ont présenté un frottement péricardique persistant, avec possibilité d'épanchement dans le décours de leur infarctus du myocarde, nous avons fortement suspecté la constitution d'un anévrisme du cœur. Dans l'observation N° 1, en effet, une radiographie, pratiquée à la sortie du malade, montre un bord gauche peu mobile avec légère expansion systolique du tiers inférieur; on pense qu'il se constitue un petit anévrisme du ventricule gauche. Dans l'observation N° 24, la radioscopie met en évidence une rigidité du tiers supérieur du bord gauche, qui suit mal les mouvements du cœur; de plus les signes électriques d'ischémie-lésion demeurent importants; on suppose également qu'un petit anévrisme du ventricule gauche est en voie de constitution: Il n'y a rien de surprenant à cela; STERNBERG, en 1910, remarquait déjà qu'une péricardite post-infarctoïde est le signe de la constitution d'un anévrisme cardiaque. Par ailleurs le nombre d'anévrismes du cœur que nous avons observé, par rapport au nombre de malades traités, est très minime — 2 cas sur 25 infarctus récents typiques —. Pour LAHAM la fréquence des ectasies cardiaques serait de 9%, en général, chez les infarctus traités de façon classique.

Quoi qu'il en soit, nous pensons que l'atteinte péricardique même latente, au cours d'un infarctus du myocarde, est une excellente indication de la Butazolidine. L'efficacité du médicament est assez constante: elle fut nette dans trois cas, moins sûre dans un autre. De plus, nous pouvons dire que la Butazolidine ne favorise pas l'apparition des anévrismes, au contraire.

d) Effet sur l'hyposystolie

Les manifestations d'hyposystolie sont de constatation assez banale, au cours d'un infarctus du myocarde. Nous les avons rencontrées 11 fois sur 30. Mais il était à craindre que l'introduction de la Butazolidine dans la thérapeutique n'aggrave cet état d'insuffisance cardiaque, par rétention hydro-sodique. Il n'en fut rien, les malades étant soumis au régime désodé simple.

Observation N° 1

Le malade fait un bref épisode hyposystolique, six jours après l'entrée au service; celui-ci cède facilement après deux jours de digitaline. On administre de la Butazolidine un mois après: il ne réapparaît pas d'hyposystolie.

Observation N° 3

A l'entrée, on note une hyposystolie importante: foie débordant de 4 travers de doigts, œdème des membres inférieurs, râles aux bases pulmonaires. La Butazolidine prescrite secondairement n'amène aucune aggravation.

Observation N° 6

A l'entrée, la malade présente un peu d'œdème des membres inférieurs; on prescrit de l'ouabaïne. La Butazolidine administrée trois jours après n'amène aucune aggravation.

Observation N° 9

Des râles crépitants aux bases pulmonaires et une hépatomégalie sont notés à l'entrée. La Butazolidine prescrite d'embée n'amène pas d'aggravation.

Observation N° 11

Un galop probable est entendu, à l'entrée. On prescrit de la spartéine. Durant le traitement anti-inflammatoire, mis en route secondairement, il n'est pas noté d'hyposystolie.

Observation N° 14

Un bruit de galop gauche présystolique est entendu, à l'entrée. Dès le premier jour, on prescrit ouabaïne et Butazolidine ; le galop disparaît en quelques jours.

Observation N° 16

Le malade rentre en état d'insuffisance ventriculaire gauche sévère. Il meurt quatre jours après en œdème aigu et irréductible du poumon. Mais, nous avons déjà dit que le malade avait une perforation septale, à l'entrée, et qu'il a fait un infarctus pulmonaire à répétition, deux jours après. La Butazolidine ne saurait être légitimement mise en cause.

Observation N° 17

Un bruit de galop apparaît 48 heures après l'entrée ; on prescrit ouabaïne puis digitaline. La Butazolidine est administrée quatre jours après l'entrée. La galop persiste durant dix jours.

Observation N° 22

De petits râles fins sont entendus à la base droite, le jour de l'entrée. On prescrit donc des diurétiques et de l'ouabaïne. La Butazolidine n'empêche pas la disparition de ces signes.

Observation N° 24

Après dix jours de Butazolidine, apparaît un épisode hyposystolique constitué par un bruit de galop, une hépatomégalie légère et un œdème discret pré tibial. La digitaline en vient à bout facilement en quelques jours.

Observation N° 28

La Butazolidine est administrée dès l'entrée au service. Un bruit de galop et des râles crépitants des deux bases sont entendus le lendemain. Quelques gouttes de digitaline en amènent la disparition en 48 heures. Il ne réapparaîtra plus de phénomène hyposystolique, malgré la poursuite du traitement anti-inflammatoire.

Nous pouvons conclure que les états hyposystoliques, existant à l'entrée, n'ont pas été aggravés par la Butazolidine et ont cédé facilement aux tonicardiaques majeurs. Quant aux hyposystolies apparaissant au cours du traitement par la Butazolidine, elles ont été réduites de la même façon et aussi aisément. Par conséquent, la contre-indication classique, constituée par un état hyposystolique, n'est pas pour nous un obstacle à la mise en route de la thérapeutique anti-inflammatoire. D'ailleurs l'un d'entre nous a prescrit de la Butazolidine, sans dommage, à plusieurs mitraux décompensés. Evidemment, la précaution du régime désodé est essentielle, sans que, pour autant, celui-ci soit absolument strict.

e) Effet sur les troubles du rythme.

Les troubles du rythme sont fréquents dans l'infarctus du myocarde. Il s'agit, le plus souvent, de tachycardie sinusale contemporaine de la phase aiguë. Nous avons observé que, la plupart du temps, la Butazolidine normalise la fréquence cardiaque en 2 à 3 jours, dans les mêmes délais, d'ailleurs, que la température. Ce fait n'est pas nouveau ; KOCH et LOHDING expéri-

mentant sur une série 50 patients atteints de rhumatisme articulaire aigu, dont 17 sans lésion cardiaque et 33 avec lésion cardiaque, ont montré l'influence de la Butazolidine sur la fréquence des pulsations :

- dans 40% des cas, ils notent une diminution nette de la fréquence, qui va jusqu'à 40 pulsations par minute, et ceci se rencontre surtout dans les cardites récentes ;
- dans 30% des cas, il y eut accélération légère de 10 à 15 pulsations par minute ;
- dans 30% des cas, pas de modification.

La tachyarythmie par fibrillo-flutter auriculaire ne semble pas influencée par la Butazolidine.

Par contre, l'hyperexcitabilité ventriculaire est souvent réduite par le médicament. En effet, FABRE et BERGER, créant chez des lapins une myocardite allergique expérimentale, ont injecté à ceux-ci de la Butazolidine. Ils ont remarqué que les rythmes ventriculaires étaient supprimés, dans plus de la moitié des cas, et ils pensent que c'est grâce à une action directe du produit sur le myocarde, par diminution de la perméabilité capillaire et de la prolifération des histiocytes. En ce qui concerne notre expérimentation, nous avons noté une influence favorable de la Butazolidine sur les extrasystoles souvent nées aux confins de la zone infarctée. Mais nous n'avons pas eu l'occasion de rencontrer de tachycardies ventriculaires ; peut-être la Butazolidine en prévient-elle l'apparition ?

f) Effet sur l'hypotension.

Après une courte poussée hypertensive initiale, d'ailleurs inconstante, la chute tensionnelle est précoce, progressive et importante, de l'ordre de 3 à 4 cm Hg. L'hypotension se maintient généralement longtemps et régresse partiellement en quelques mois.

Ce schéma s'est trouvé réalisé pratiquement dans toutes nos observations, la Butazolidine paraissant n'avoir aucune influence sur la tension artérielle.

HOCKERTS et ZABKA, expérimentant sur l'animal, ont montré qu'à des concentrations de l'ordre de 10 à 80 mg/Kg de poids corporel, sensiblement identiques à celles utilisées au maximum en thérapeutique humaine, la Butazolidine n'exerce aucune action sur la circulation périphérique. Les pressions artérielle et veineuse restent constantes. C'est seulement à des doses de l'ordre de 200 mg/Kg de poids corporel que la pression artérielle s'abaisse de 2 cm Hg au maximum, alors que la pression veineuse monte un peu.

Pour KOCH et LOHDING, expérimentant chez l'homme, l'action de la Butazolidine est également minime. Ils n'ont jamais constaté d'augmentation de la pression systolique au dessus de 2 cm Hg ; la diminution maximum atteint 3,5 cm Hg, elle se tint en général entre 1 et 1,5 cm Hg. Quant à la pression diastolique, elle ne fut pas augmentée, ni diminuée de plus de 2 cm Hg. La pression moyenne resta sensiblement la même.

Par conséquent, il ne faut attendre de la Butazolidine ni effet hypotenseur, ni effet hypertenseur nets. Il n'est pas dangereux de l'administrer aux infarctus du myocarde, mais, en revanche, elle n'est d'aucune utilité pour corriger les anomalies tensionnelles.

Dans l'ensemble les critères cliniques sont donc heureusement influencés par la Butazolidine. Celle-ci a un effet remarquable et constant sur

la température, les douleurs et les troubles rythmiques mineurs, assez constant sur le frottement péricardique. On ne peut guère conclure, à propos des troubles rythmiques majeurs. D'autre part, le médicament n'exerce d'influence néfaste ni sur l'hyposystolie, ni sur l'hypotension.

2) Critères Electrocardiographiques.

Il est difficile de tirer de l'évolution électrocardiographique de nos cas quelque conclusion valable. Dans ce domaine, il n'y a pas de transformation importante. On observe, dans des délais satisfaisants, l'apparition de l'onde Q de nécrose, la disparition du courant de lésion et l'atténuation des signes d'ischémie. Jamais nous n'avons constaté, au cours du traitement anti-inflammatoire, d'extension ni de retard de la « cicatrisation » des lésions.

Dans les cinq cas « d'infarctus imminents », nous avons pu observer l'atténuation rapide des signes électrocardiographiques, mais rien ne nous permet d'attribuer ce fait à telle thérapeutique plutôt qu'à telle autre de celles qui lui sont associées.

Somme toute, l'évolution électrocardiographique de l'infarctus du myocarde se fait selon le mode classique et dans les délais habituels.

Pourtant, nous devons retenir un cas où la Butazolidine nous sembla avoir eu une influence heureuse, dans le sens d'un effet stabilisateur et préventif. C'est le cas de l'observation N° 17. Il s'agit d'un malade présentant à l'entrée des signes d'infarctus de la paroi antérieure haute ; dans les premiers jours le tableau clinique est sombre : douleurs intenses, fièvre à 38°9, apparition d'un bruit de galop au bout de 48 heures. Quatre jours après l'entrée, il se produit une extension des lésions électrocardiographiques se traduisant alors par un aspect d'infarctus antérieur étendu ; la Butazolidine est mise en œuvre à ce moment et l'évolution tant clinique qu'électrocardiographique est favorable par la suite. D'autre part, il a été démontré, par FABRE et BERGER, que la Butazolidine atténue les signes d'ischémie-lésion dans le cadre de la myocardite allergique expérimentale. Ces auteurs prétendent que le produit agit directement sur les vaisseaux coronaires en diminuant la perméabilité capillaire. Cette action est obtenue à des doses de 30 mg/Kg de poids corporel, ce qui correspond aux doses employées en thérapeutique. Par contre, les travaux de HOCKERTS et ZARKA, qui ont étudié l'influence de la Butazolidine sur la circulation coronaire chez l'animal, aboutissent à des résultats quelque peu différents :

— à des doses de 10-80mg/Kg de poids corporel, correspondant aux doses maxima utilisées en clinique, il n'y a pas d'action sur la circulation coronaire, ni sur la circulation périphérique ;

— à des doses supérieures à 80 mg/Kg de poids corporel, il apparaît une augmentation de la circulation coronaire, mais la circulation périphérique reste inchangée ;

— à des doses de 200 mg/Kg de poids corporel, il y a une augmentation nette de la circulation coronaire et périphérique, la pression artérielle s'abaisse et la pression veineuse monte.

Cette augmentation de la circulation coronaire, sans aucun lien avec la valeur de la pression aortique qui est en général diminuée, serait due, suivant les conclusions de ces auteurs, à une action périphérique touchant les vaisseaux coronaires. Mais les doses employées sont « toxiques » pour l'homme et les résultats ne peuvent être transposés en thérapeutique humaine.

KAROWSKY a trouvé avec le Pyramidon, sur le cœur isolé d'un manimifère, une vasodilatation des artères coronaires.

Il ressort de ces travaux que la Butazolidine, même aux doses employées en clinique, doit avoir tout de même une certaine action sur la circulation du myocarde.

Il n'est pas interdit de penser qu'elle contribue, pour une faible part peut-être, à l'amélioration des lésions myocardiques.

D'ailleurs nous croyons que le médicament anti-inflammatoire doit avoir un certain rôle dans la correction des troubles de conduction. Nous en donnerons comme exemples les observations 27 et 28.

Observation N° 27

Deux jours après l'entrée de la malade au service, apparaît à l'E.C.G. une dissociation auriculo-ventriculaire. On prescrit éphédrine et lactate; ces produits n'amènent aucune amélioration, durant 48 heures. On administre alors de la Butazolidine: le lendemain, le trouble de conduction a disparu.

Observation N° 28

L'E. C. G. fait à l'entrée montre un aspect de bloc de branche droit complet. On met en route la thérapeutique anti-inflammatoire le jour même. Un «contrôle électrocardiographique», 5 jours après, révèle la disparition du bloc.

3) Critères biologiques

L'atteinte myocardique provoque d'importantes perturbations humorales qui sont appréciées par les tests d'évolutivité et les tests de coagulabilité sanguine.

A) Tests d'évolutivité.

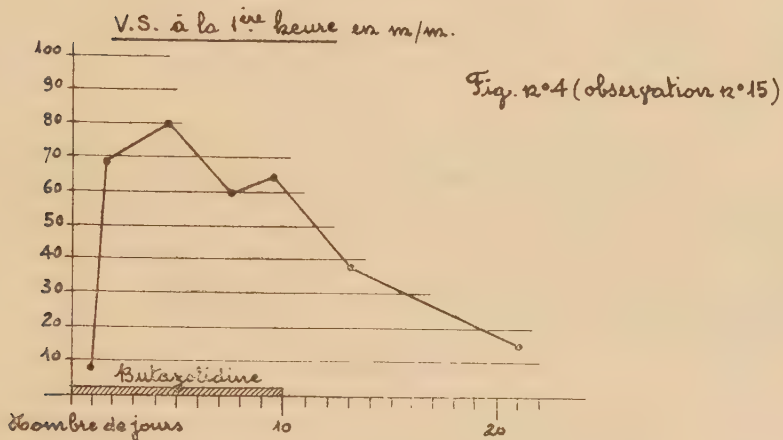
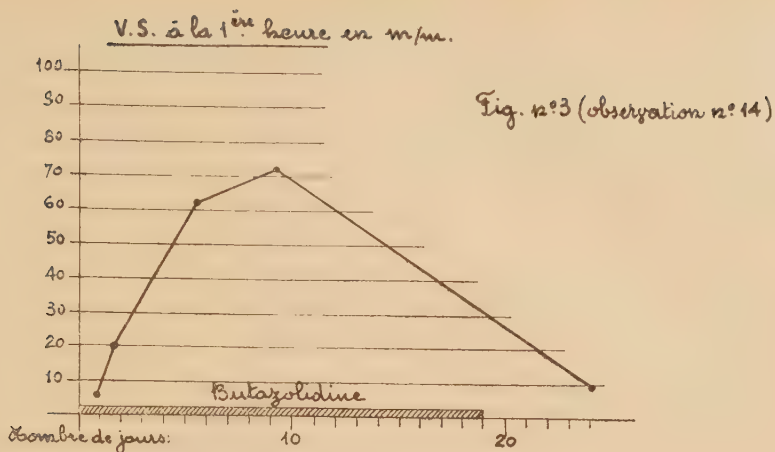
Ils rendent compte de la modification de l'équilibre de protéine plasmatique et sont constitués par la vitesse de sédimentation globulaire, la Protéine-C-Réactive et l'électrophorèse. Nous avons également considéré le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques qui traduit l'importance de la nécrose myocardique.

a) Vitesse de sédimentation globulaire.

Habituellement, la vitesse de sédimentation globulaire s'accélère vers le 3^e jour de la maladie, atteint son maximum aux environs de 10^e jour, entre 50 et 100 mn à la fin de la 1^{re} heure, et baisse ensuite lentement pour se normaliser vers la 5^e ou 6^e semaine. La vitesse de sédimentation est considérée, à juste titre, comme l'élément de pronostic le plus sûr. Si elle décélère rapidement, le pronostic est bon, si, au contraire, elle se maintient en plateau élevé ne se normalisant que dans des délais fort prolongés, de l'ordre de plusieurs mois, l'avenir des malades est lourdement hypothéqué.

Au cours de notre expérimentation, nous avons constaté que la Butazolidine a une action sur la vitesse de sédimentation, non pas déterminante, mais assez nette tout de même.

A propos de 22 malades que nous avons particulièrement suivis, nous avons obtenu 19 fois un résultat favorable et 3 fois seulement un résultat défavorable.



Par résultat favorable, nous entendons : retour de la vitesse de sédimentation au voisinage de la normale, dans un délai de 3 semaines à un mois après le début de la maladie. Dans 4 cas, la Butazolidine n'a pas eu d'influence sur la vitesse de sédimentation :

- observation N° 4 : VS = 47/80 après 5 semaines ;
- observation N° 9 : VS = 20/39 après 2 mois et demi ;
- observation N° 12 : VS = 47/78 après 7 semaines ;
- observation N° 27 : VS = 105/102 après 4 semaines.

Parmi nos cas favorables, nous devons considérer deux groupes de malades.

1er groupe : Malades ayant reçu la Butazolidine d'emblée, avant que la vitesse de sédimentation ne soit accélérée (Fig. 3 et 4).

Nous constatons que sous traitement anti-inflammatoire, la vitesse de sédimentation, dans une première phase, monte assez rapidement, pour

atteindre son maximum aux environs du 6^e jour de la maladie et, par conséquent, plus tôt que dans l'infarctus traité classiquement. Signalons que les chiffres atteints ne semblent pas être plus bas que normalement ; souvent ils avoisinent 80 mn à la fin de la première heure. Dans une deuxième phase, à partir du 6^e jour, la vitesse de sédimentation décélère d'abord lentement, puis, au bout d'une semaine, un peu plus rapidement, pour atteindre des valeurs voisines de la normale : en dessous de 20 mn à la fin de la première heure, 3 semaines à un mois après le début de la maladie.

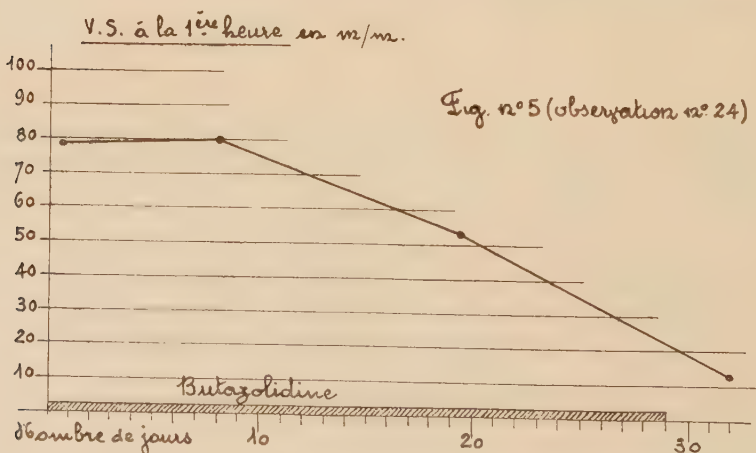
Citons le cas privilégié d'un malade dont la vitesse de sédimentation, à 5/12 le premier jour, est montée à 70/98 le 4^e jour, pour être sensiblement normale le 10^e jour : 12/28 (observation N° 28).

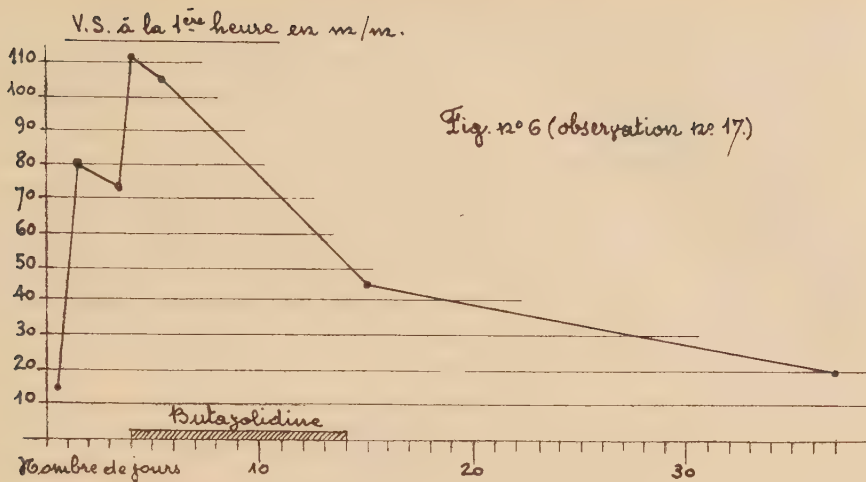
2^e groupe : Malades ayant reçu la Butazolidine secondairement, alors que la vitesse de sédimentation était déjà très accélérée.

Chez ces malades, la vitesse de sédimentation réagit en général bien (Fig. 6) ; elle diminue dès l'introduction de l'anti-inflammatoire dans la thérapeutique. La normalisation est cependant plus tardive que dans le groupe précédent et se fait entre 4 et 5 semaines après le début de la maladie. Quelquefois la vitesse de sédimentation se maintient en plateau pendant quelques jours (observation N° 22, où existait un frottement péricardique - fig. 5).

Au vu de ces résultats, nous pouvons conclure que la Butazolidine agit sur la vitesse de sédimentation non pas en influençant l'amplitude du phénomène, mais en raccourcissant la durée d'évolution de la perturbation humorale.

Les valeurs maxima sont atteintes plus tôt et le retour à la normale s'effectue dans de meilleurs délais.





L'influence de la Butazolidine sur la vitesse de sédimentation nous semble avoir deux composantes :

- action non spécifique sur les globules rouges ;
- action spécifique sur le foyer de nécrose myocardique.

Action non spécifique sur les globules rouges.

BONARD et SCHNEIDEGGER ont montré récemment in vitro que la Butazolidine ralentit la vitesse de sédimentation en agissant sur la surface des hématies. Celle-ci, en solution isotonique même à de faibles concentrations, détache de la surface des hématies une couche de protéines plasmatiques qu'on peut identifier, par la micro-diffusion et micro-electrophorèse en gélose, comme étant des gamma-globulines. La libération de ces globules s'accompagne d'une dissociation des rouleaux globulaires et d'une modification des hématies qui prennent un aspect crénelé.

Action spécifique sur le foyer de nécrose myocardique.

Le ralentissement de la vitesse de sédimentation est le reflet de la diminution de l'inflammation péri, endo et myocardique. Le retour rapide à des chiffres normaux est le signe de l'amélioration des lésions myocardiques et de la non-évolutivité de l'infarctus.

b) Protéine-C-Réactive.

Il s'agit d'une protéine sérique particulière qui apparaît dans l'organisme lorsque celui-ci est le siège, en un point quelconque, d'une réaction tissulaire, microbienne ou non, suppurée ou non. Sa présence est attestée par la formation d'un précipité, quand on ajoute au sérum, isolé du pneumocoque, quelques gouttes d'une solution de polysaccharide C. Elle est considérée, de façon à peu près unanime, comme le reflet clinique, dans le sérum, de la désintégration tissulaire. Produite, dès que la désintégration a lieu, elle disparaît, dès que les tissus ont recouvré un état normal.

Elle est toujours présente dans les cas d'infarctus du myocarde. Nous l'avons recherchée chez la plupart de nos malades. Mais il ne semble pas que la Butazolidine ait une influence sur elle. Comme dans l'infarctus traité classiquement, la réaction est précocement positive ; elle atteint son maxi-

mum d'intensité vers le 3^e jour, puis elle diminue lentement pour devenir négative entre le 10^e et le 15^e jour en moyenne.

Nous devons cependant citer un cas provoqué qui fut traité d'emblée par la Butazolidine et dont la Protéine-C-Réactive fut négative 4 jours après la constitution de l'infarctus.

c) Electrophorèse.

L'infarctus du myocarde s'accompagne, vers le 10^e jour, d'une hyper-alpha 2-globulinémie nette qui régresse lentement, en un mois environ. L'insuffisance numérique de nos résultats électrophorétiques ne nous permet pas de tirer des conclusions certaines. Notre impression provisoire est que la Butazolidine ne semble pas influencer les perturbations des alpha 2-globulines. Leur taux varie suivant le mode habituel. Donnons l'exemple de l'observation N° 24 : il s'agit d'un malade traité d'emblée par la Butazolidine, pendant un mois à peu près :

- 10 jours après l'entrée : protéinémie : 67 g
alpha 2-globulines : 17,6%
- 28 jours après l'entrée : protéinémie : 65 g
alpha 2-globulines : 12,4%

D'autre part, on observe une augmentation des gamma-globulines sous traitement anti-inflammatoire.

d) Transaminases glutamiques oxalo-acétiques.

La transaminase glutamique oxalo-acétique est un enzyme normalement présent dans l'organisme ; elle se trouve concentrée principalement dans le myocarde, le foie et les muscles striés. Son taux sanguin habituel est de deux à quarante quatre unités par cm³ de sérum. La nécrose aiguë des cellules du myocarde libère le ferment qui est entraîné par le torrent sanguin. Cette libération est précoce et se produit dès les premières heures après la constitution de l'infarctus. Le taux sanguin maximum, pouvant aller jusqu'à 350 unités, est trouvé aux environs de la 36^e heure, puis les valeurs diminuent rapidement et sont normales le 4^e ou 6^e jour.

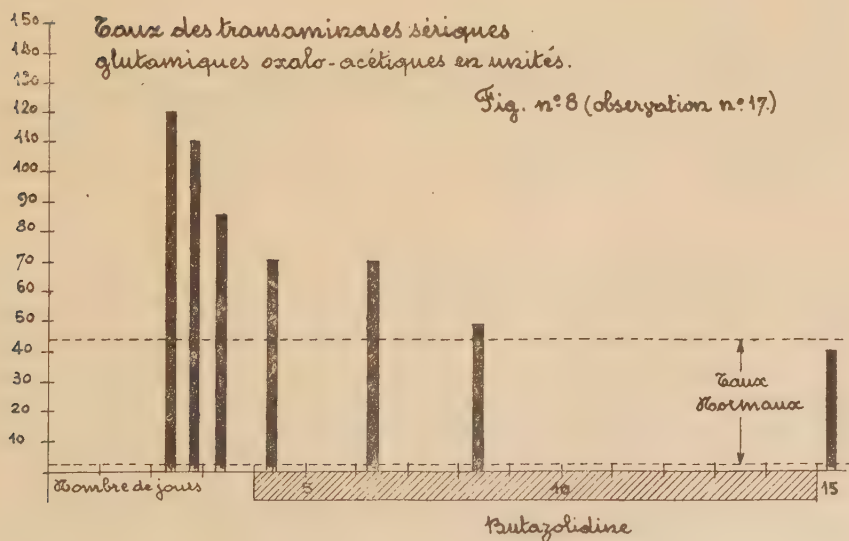
L'augmentation de la transaminase glutamique oxalo-acétique est pratiquement spécifique de l'infarctus du myocarde. C'est un test qui prend surtout toute sa valeur lorsque l'E.C.G. est difficilement interprétable. De plus, il y a proportionnalité entre l'augmentation du taux de l'enzyme et l'étendue de l'infarctus d'une part et la gravité de la symptomatologie, d'autre part. C'est pour cette raison qu'on a donné à cet examen une valeur de pronostic. CHINSKY et coll. ont observé que dans un groupe de patients, dont le titre en transaminases glutamiques oxalo-acétiques était supérieur à 200 unités, la mortalité a été de 50 %, alors qu'elle n'a pas dépassé 16 %, pour une série de cas dont la transaminase glutamique oxalo-acétique était inférieure à 200 unités.

Nous avons pu faire des dosages répétés — méthode de KRAMER — deux fois par 24 heures dans les premiers jours de la maladie, chez 13 de nos malades, grâce à l'obligeance du Pr. Agrégé DE LAVERGNE, du Docteur BURDIN et du personnel du Laboratoire Central. Evidemment, dans la plupart des cas, il nous a été impossible de pratiquer des dosages dans les toutes premières heures, les malades arrivant bien souvent à l'hôpital, 24 heures après la constitution de leur infarctus. Pour cette raison et aussi parce que le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques se normalise spontanément dans des délais très courts, il nous est difficile de dire avec précision quelle est l'influence de la Butazolidine sur cette réaction. Nous pouvons cependant faire les remarques suivantes :

— les taux maxima, rencontrés aux environs de la 36^e heure, ont toujours été relativement bas, ne dépassant pas 120 unités, sauf dans l'observation N° 14 où la transaminase atteint 200 unités alors que la thérapeutique anti-inflammatoire n'avait pas encore été mise en route ;

— lorsque la Butazolidine est administrée d'emblée, dans les 24 premières heures de l'infarctus, les valeurs maxima sont modérées, nous venons de le dire, et, de plus, le retour à la normale s'effectue dans d'excellents délais, 4 jours en moyenne (Fig. 7) ;

— par contre, lorsque la Butazolidine est administrée secondairement, le pic des transaminases étant déjà dessiné, la normalisation s'effectue plus tardivement, dans les 6 à 8 jours (fig.8).

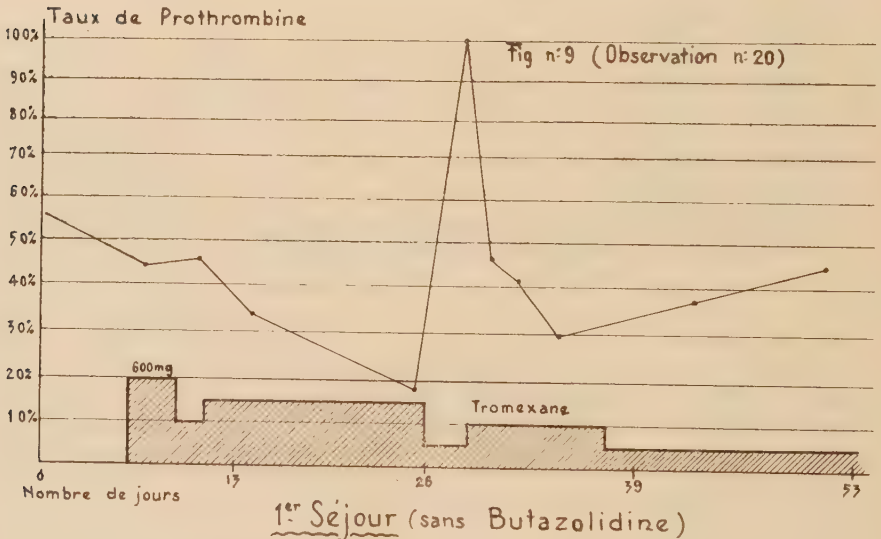


Il semble donc que plus la mise en œuvre de la thérapeutique anti-inflammatoire est précoce, plus le passage des transaminases dans le courant circulatoire est faible. Est-ce là un argument suffisant pour affirmer que la Butazolidine limite la désintégration protéique des fibres myocardiques? Ou bien nos observations ont-elles bénéficié d'un concours de circonstances heureuses? Nous ne pouvons être catégorique.

Les tests évolutifs de l'infarctus du myocarde sont-ils favorablement influencés par la Butazolidine? C'est certain pour la vitesse de sédimentation globulaire. Mais nous ne pouvons conclure valablement, en ce qui concerne la Protéine-C-Réactive, l'électrophorèse et le taux des transaminases glutamiques oxalo-acétiques. Disons simplement que le médicament paraît avoir peu d'action sur ces trois derniers tests.

B) Tests de coagulabilité sanguine. (Fig. 9 - 10 - 11)

Tous nos malades ont été soumis aux anticoagulants: héparine les premiers jours et tromexane par la suite, de façon à obtenir pendant toute la durée de la maladie un taux de prothrombine aux alentours de 30% et un test de tolérance à l'héparine satisfaisant.



La question est de savoir si la Butazolidine a eu une influence sur les doses d'anticoagulants employés et les taux de prothrombine obtenus.

On sait que la Butazolidine n'a pas d'action sur les facteurs de la coagulation. On a pu vérifier que le taux de prothrombine, les facteurs V, VII, IX et X, avant, pendant, et après administration du médicament, restaient constants.

De plus, KOHLER a démontré que la Butazolidine n'influait pas l'activité de l'héparine.

Par contre, des auteurs suisses, comme SIGG et PESTALOZZI, ont observé, dès 1956, qu'en prescrivant de la Butazolidine pendant un traitement anticoagulant par des dérivés dicoumariniques, le taux de prothrombine s'abaissait fortement et régulièrement. Ces mêmes auteurs ont pratiqué l'expérience suivante: le même sujet reçoit à deux moments, séparés dans le temps, la même dose de 1.200 mg de Tromexane, la première fois sans Butazolidine, la deuxième fois avec administration simultanée de 600mg de Butazolidine per os. La concentration sanguine de Tromexane, déterminée aux Laboratoires de la firme GEIGY, baisse plus tardivement avec la Butazolidine; la surface d'action du produit augmente environ du double. L'explication de ce curieux phénomène repose sur deux modalités d'action de la Butazolidine:

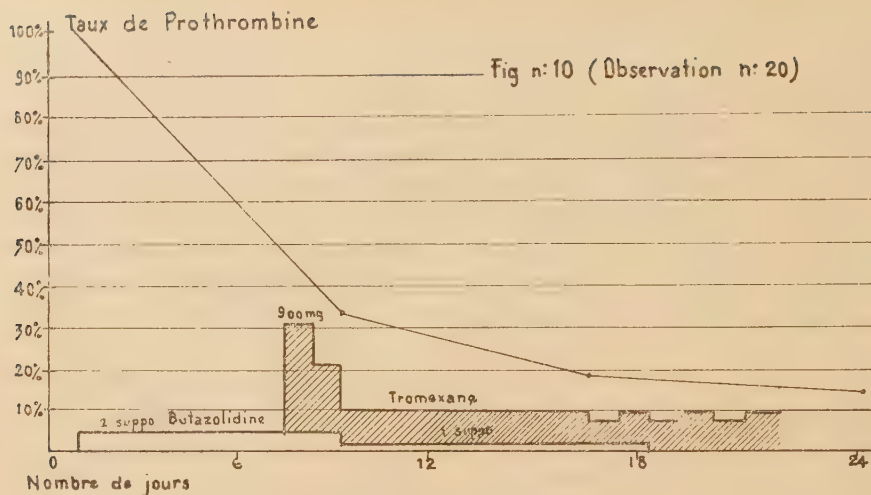
- un effet inhibiteur sur le catabolisme enzymatique des dérivés dicoumariniques;
- un retard de l'élimination urinaire.

Ces deux modalités d'action de la Butazolidine ont d'ailleurs été démontrées par PULVER et WILHELM à propos d'autres substances telles que: acide para-amino-salicylique, acide acétyl-salicylique, Parpanit et cortisone.

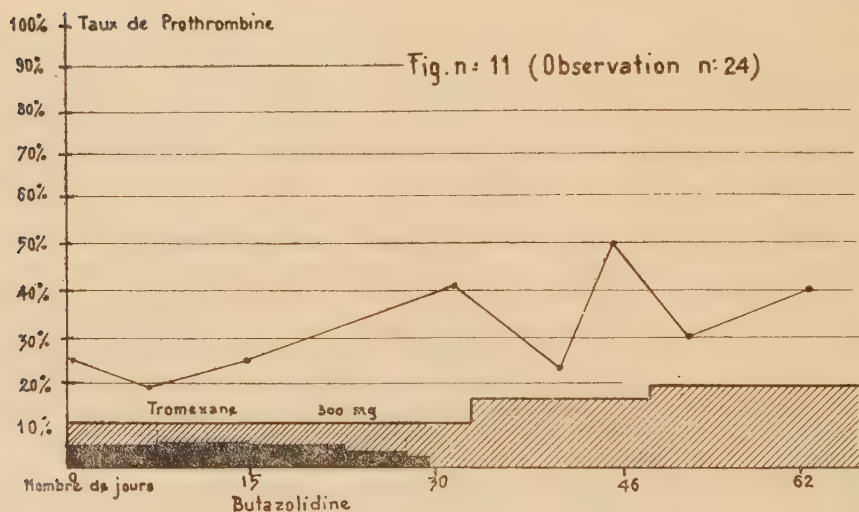
Par conséquent, depuis ces expériences, il est incontestable que la Butazolidine possède une action-retard sur les anticoagulants dérivés de la dicoumarine. Au cours d'un traitement combiné, comprenant anticoagulants et Butazolidine à la dose de 600 mg/jour, il est nécessaire de réduire les doses d'anticoagulants de moitié et de surveiller étroitement le taux de prothrombine.

Cette action-retard de la Butazolidine sur les anticoagulants dicoumariniques a une expression clinique. Nous rapporterons, pour l'illustrer, un cas cité par SIGG. Il s'agit d'un patient qui avait été hospitalisé pour infarctus du myocarde et chez qui la thérapeutique par anticoagulants était continuée à domicile. Le taux de prothrombine était maintenu aux alentours de 20% grâce à des doses constantes de dicoumariniques. Le médecin de famille prescrit 3 ampoules de Butazolidine injectable, en 5 jours, pour des algies rhumatismales. Au bout de quelques jours apparaissent des hématomes étendus au niveau des jambes, puis un épistaxis et finalement un mélaena. Le taux de prothrombine est devenu indéfinissable; il est ramené à des valeurs satisfaisantes grâce à l'administration intraveineuse de vitamine K.

Pour notre part, nous avons également constaté cette action-retard de la Butazolidine sur les dérivés de la dicoumarine, tels que le Tromexane. Bien souvent, nous avons observé une chute impressionnante du taux de prothrombine durant la phase de la thérapeutique comprenant la Butazolidine, mais nous n'avons jamais eu d'accidents hémorragiques. Lorsque nous avons eu recours à un traitement anti-inflammatoire de longue durée, de l'ordre d'un mois, nous avons remarqué que, parfois, le taux de prothrombine se maintenait régulièrement aux environs de 30%, tout au long du traitement, avec des doses modestes et constantes de Tromexane. Il semble donc que la Butazolidine, par son action-retard, régularise et étale dans le temps l'activité du Tromexane.



2- Séjour (avec Butazolidine)



Il faut dire que nous n'avons pas rencontré constamment, dans tous nos cas, une influence nette de la Butazolidine sur le Tromexane.

4) Quelques cas particuliers.

Deux de nos malades présentaient en intrication avec leur coronarite infarctogène une cervicarthrose importante avec signes fonctionnels et lésions radiologiques. L'action de la Butazolidine fut remarquable, supprimant les cervicalgies et ramenant une mobilité normale de la colonne cervicale. On peut dire aussi que le traitement anti-inflammatoire, agissant sur l'épine irritative, a contribué, par cet intermédiaire, à améliorer la symptomatologie sténocardique.

Chez un de ces malades est apparu, dans le 3^e mois suivant la constitution de son infarctus, un syndrome épaule-main fait d'une périarthrite scapulo-humérale et de troubles vaso-moteurs de la main gauche. Nous lui avons administré de la Butazolidine qui a amené une sédation importante des signes douloureux.

3°) Incidents thérapeutiques.

Compte tenu d'une bonne sélection des malades et du régime désodé, la tolérance du médicament a été parfaite. Nous avons vu que la Butazolidine n'aggrave pas les signes d'hyposystolie rencontrée assez souvent au cours de l'infarctus du myocarde. Par ailleurs, l'action du produit sur la formule sanguine a été minime : légère anémie à 4 millions de globules rouges, et quelquefois légère leucopénie à 5.000 globules blancs, ou thrombopénie (38.000 plaquettes chez l'un de nos malades, mais sans signes hémorragiques), tous signes qui ont régressé, dès la suspension du traitement. Signalons enfin l'absence d'accentuation des manifestations d'hypofonctionnement rénal que présentaient quelques-uns de nos malades à l'entrée : albuminurie, constante de Grandpierre perturbée ou présence de cylindres granuleux dans les urines. Au contraire, ces manifestations ont presque toujours disparu à la fin du traitement anti-inflammatoire.

Nous n'avons noté qu'un seul incident bénin d'ordre cutané. Chez un malade (Obs. N° 18), est apparu un œdème allergique de l'avant-bras, 8 jours après la mise en route de la thérapeutique pyrazolée. Cette manifestation de sensibilisation a disparu spontanément dès l'arrêt du traitement.

CHAPITRE V

TRAITEMENT DE L'ANGINE DE POITRINE PAR LA BUTAZOLIDINE

Ce n'est pas là le but principal de notre travail. Il nous a cependant semblé intéressant de relater succinctement les observations de nos angineux ainsi traités, puis de les rapprocher de celles publiées par RAMON EL ROJAS et d'essayer d'envisager le mécanisme d'action possible de la Butazolidine sur la coronarite.

1°) **Observations.**

Ces observations ont été prises au service de Médecine de l'Hôpital Militaire Sédillot.

OBSERVATION N° 1

P..., 65 ans, Capitaine en retraite.

Il s'agit d'un goutteux reconnu, lequel ne présente plus d'épisode aigu, mais une polyarthrite goutteuse chronique, peu douloureuse, avec atteinte des pieds et principalement des mains et gêne fonctionnelle peu importante.

Le malade vient consulter pour des crises douloureuses précordiales d'effort, survenant 2 ou 3 fois par jour durant 10 à 15 minutes, avec sensation de blocage respiratoire.

L'examen clinique ne montre qu'une pléthore modérée, des déformations classiques des mains et des pieds et un magnifique tophus du pavillon de l'oreille gauche. La tension artérielle est à 18/11. L'E.C.G. met en évidence une déviation axiale gauche et une ischémie sous-endocardique antérieure.

Le malade est mis au régime apurinique et hyposodé qu'il prétend suivre déjà. On lui prescrit de l'Iodaphylline, de la Méthyl-3-Chronome et des dragées de Trinitrine.

Il revient 15 jours après. Les crises sont mal soulagées et se produisent plusieurs fois par semaine, presque une par jour. C'est alors qu'on décide de donner au malade des comprimés de Butazolidine :

600 mg pendant 4 jours ;

400 mg pendant 8 jours ;

200 mg pendant 8 jours.

Huit jours après la mise en œuvre de la thérapeutique, le patient revient pour le seul plaisir d'annoncer qu'il n'a presque plus de crises et qu'elles cèdent à peu près instantanément à la Trinitrine. De plus, il souffre nettement moins de sa goutte. Le malade est perdu de vue depuis.

OBSERVATION N° 2

E... Jeanne, 70 ans.

Cette malade es traitée pour du diabète depuis une dizaine d'années. Elle souffre, en outre, d'artérite des membres inférieurs depuis quelques années.

Il y a deux ans environ, sont apparues des crises angineuses typiques, durant deux à trois minutes. Elles ont pris, dès l'origine, un caractère dramatique, survenant au repos et condamnant la malade à rester alitée. La patiente était obligée de croquer 7 à 8 dragées de Trinitrine par jour. Cet état de choses a duré jusqu'au moment où, découvrant une cervicarthrose à la radiographie, on a décidé d'adjoindre au traitement de l'angine de poitrine de la Butazolidine. Celle-ci est donnée sous forme de suppositoires : 500 mg pendant 15 jours, puis en injections intramusculaires un mois après. Peu à peu l'état de la malade s'améliore et maintenant la patiente peut vaquer à ses occupations ménagères. Elle n'utilise plus que 2 à 3 dragées de Trinitrine par jour. Elle ne souffre plus de crampes dans les membres inférieurs. On consolide le traitement par une nouvelle cure de Butazolidine sous forme de comprimés, 6 mois après.

OBSERVATION N° 3

B... François, 45 ans, Adjudant-Chef.

Ce malade présente des crises douloureuses précordiales survenant à l'effort et assez souvent après les repas, ceci depuis quelques mois. Ce qu'il y a de très caractéristique chez lui, c'est que, chaque jour, il fait une crise au milieu d'une côte qu'il doit graver pour aller de son lieu de travail à son domicile. De plus on lui a découvert une cervicarthrose avec expression radiologique mais sans signe fonctionnel. Le traitement classique de l'angine de poitrine a apporté peu d'amélioration.

On prescrit de la Butazolidine en comprimés :

600 mg pendant 8 jours ;

400 mg pendant 21 jours.

An bout de 15 jours de ce traitement, le malade ressent un mieux-être général ; il est détendu, il peut fournir de plus grands efforts et plus longtemps. L'accès sténocardique ne survient plus qu'au sommet de la côte. A la fin du mois de traitement par la Butazolidine, il pourra parfois graver la côte sans ressentir aucune gêne. Il n'apparaît plus de crise après les repas. De plus, les crises sont de moindre intensité, se caractérisant souvent par un engourdissement de la partie interne du bras gauche, suivi d'un petit « pincement » de la région précordiale. Signalons enfin que le malade n'utilise plus de Trinitrine depuis le début du traitement.

Pendant les deux mois qui suivent, la thérapeutique comporte Khelloside, Rutascol-Kalléone et Iodaphylline. Puis, de nouveau on administre de la Butazolidine pendant une vingtaine de jours. La coronarite continue à évoluer favorablement.

OBSERVATION N° 4

T..., 63 ans, Colonel en retraite.

Le malade vient consulter dès le lendemain de sa première crise douloureuse précordiale. On prescrit de la Butazolidine en comprimés :

600 mg pendant 5 jours ;

400 mg pendant 10 jours.

On n'y associe que de la Trinitrine.

Au bout de quelques jours d'un tel traitement, la fréquence des crises qui survenaient tous les jours est réduite de moitié. Mais le caractère de la douleur reste le même; il faut dire que les crises n'ont jamais été très intenses.

Entre temps, bien que le malade n'ait jamais accusé de douleurs cervicales, la radiographie met en évidence une cervicarthrose.

2°) Travaux argentins.

RAMON EL ROJAS a traité 50 patients, atteints d'angine de poitrine, par la Butazolidine. Il fait état des bons résultats qu'il a obtenus, du point de vue de l'évolution tant clinique qu'électrocardiographique.

Nous devons signaler que nous n'avons pu obtenir aucun détail concernant lesdits travaux. Nous espérons recevoir un tiré à part; il ne nous est pas parvenu. Nous demandons aux lecteurs de se référer aux Résumés des Communications du III^e Congrès Mondial de Cardiologie de Bruxelles (1958).

3°) Essai d'explication du mécanisme d'action de la Butazolidine.

Il est délicat d'expliquer le mode d'action de la Butazolidine dans l'angine de poitrine. Notre série expérimentale n'est pas assez importante. De plus, il n'existe dans la littérature qu'un seul travail publié sur la question (travail que nous n'avons pu consulter). D'autre part, il aurait fallu pratiquer des contrôles biologiques très fréquents, chose qui fut impossible, car nous n'avons vu nos malades qu'en consultation.

Néanmoins, nous pouvons formuler quelques hypothèses qui, pour hasardeuses qu'elles soient, ont cependant le mérite d'éclairer ce difficile problème.

Nous avons vu que la Butazolidine n'augmente la circulation coronaire qu'à des doses inhabituelles en thérapeutique humaine. Nous ne pouvons donc retenir valablement cette explication.

Par contre, nous constatons que notre groupe de 4 angineux comprend :

- une coronarite chez un goutteux;
- trois coronarites intriquées avec une cervicarthrose. —

En ce qui concerne le goutteux, il semble bien que la coronarite soit en rapport direct avec la goutte. C'est une notion classique depuis les travaux de notre maître le Docteur MATHIEU et ses collaborateurs sur les manifestations cardiaques des goutteux. En effet, celui-ci a montré que la goutte s'accompagne «d'altérations transitoires du réseau coronarien» réalisant le tableau clinique de l'angor. Or, on connaît l'influence heureuse qu'a la Butazolidine sur la goutte, de par son effet anti-inflammatoire et uricosurique. Il n'est donc pas étonnant de constater l'amélioration d'une coronarite d'origine goutteuse.

Pour ce qui est de la coronarite intriquée avec une cervicarthrose, c'est en agissant comme anti-inflammatoire sur les altérations rachidiennes, donc sur l'épine irritative, que la Butazolidine atténue les crises sténocardiques.

Il est d'autre part probable que la Butazolidine joue un rôle par son effet antalgique propre.

De plus, il est également possible que le produit agisse en réduisant l'irritabilité du système neuro-végétatif sympathique cervical et dorsal, plexus préaortique.

Enfin, si on peut considérer l'arthériosclérose comme une inflammation chronique, mais c'est là soulever une question à laquelle on ne peut répondre, il serait séduisant d'envisager une action anti-inflammatoire de la Butazodiline, sur la paroi vasculaire des coronaires, qui assurerait une amélioration de l'irrigation myocardique.

E R R A T U M

Dernier alinéa ci-dessus :

au lieu de : l'arthériosclérose

Lire : l'athérosclérose

CONCLUSIONS

Les résultats obtenus, dans la série d'observations rapportées, tant sur l'évolution générale de la maladie que sur les différents critères cliniques et biologiques, laissent une impression très favorable.

La Butazolidine agit comme une médication antalgique et anti-inflammatoire. D'une façon quasi-constante, elle diminue les douleurs et réduit l'intensité de la réaction de choc, amenant, de ce fait, un état de bien-être, très avantageux pour le malade. C'est là un premier intérêt de la Butazolidine dans la thérapeutique de l'infarctus du myocarde. Evidemment, ces effets sont essentiellement symptomatiques, l'évolution électrocardiographique restant sensiblement la même. Néanmoins, le médicament semble également contribuer à la prévention des accidents thrombo-emboliques, en agissant sur l'endocarde et sur l'endothélium vasculaire, et en renforçant l'activité des anticoagulants de type coumarinique.

La Butazolidine trouve donc, dans la thérapeutique de l'infarctus du myocarde, une indication nouvelle. Nous pensons pouvoir dire que devant toute nécrose myocardique aiguë son utilisation est hautement recommandable, les contre-indications devant être par ailleurs prises en considération. Son mode d'administration, par voie rectale le plus souvent, est facile et sa tolérance est bonne, la posologie restant modérée et la durée du traitement relativement courte.

Nous ne voulons pas dire que la Butazolidine résume tout le traitement de l'infarctus, comme le prétendent MULLER et TISCHENDORF, mais qu'elle en constitue un élément de grande importance.

Les douleurs rhumatoïdes résiduelles, ainsi que le syndrome épaule-main paraissent justiciables à la Butazolidine. Mais ce problème que nous n'avons fait qu'évoquer pourrait être l'objet d'un travail futur. Il en est de même du traitement de l'angine de poitrine par la Butazolidine qui, semble-t-il, est très prometteur.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — ABLARD (G.), LARCAN (A.), WELFRINGER (A.)

La Butazolidine dans le traitement de la maladie de Bouillaud. — Un méd. Can. — 1957, **86**, 932-940.

- 2 — BALDENBERGER (R.)

Accident thérapeutique par la Phénylbutazone — Bordeaux, Imp. Sammarcelli Fr. — 1957, 66 p. (**Thèse Méd. Bordeaux, 1957**).

- 3 — BEHRE (R.)

Die Behandlung interner Erkrankungen mit 3,5 — Dioxo — 1,2 — diphényl — 1,4-n-butyl pyrazolidin und der Kombination dieser Substanz mit Diméthyl - aminophényl - dimethylpyrazolon. Arzneimitt. Forsch 1958, **8**, 520-525.

- 4 — BELLER (F. K.)

Über die Beziehungen des Butazolidins zum Heparin und «Antiheparin faktor» der ACTH - Praeparate. Endokrinologie, 1955, **33**, 351-353.

- 5 — BONARD (E.C.) SCHEIDEGGER (J.J.)

Surface des hématies et protéines plasmatiques. Rev. Fr. clinique biol. 1958, **3**, 271-273.

- 6 — BONFILS (S.) HARDOUIN (J. P.) RICHIR (C.) DELBARRE (F.) LAMLING (A.)

Considérations cliniques et expérimentales sur la genèse des lésions gastriques (ulcères, hémorragies provoquées par la phénylbutazone). Bul. Soc. méd. Hôp. Paris, 1955, **71**, 114-124.

- 7 — BOUREL (M.)

La phénylbutazone en rhumatologie. Médecine, 1954, **35**, 17-24.

- 8 — BOUVET DE LA MAISONNEUVE (M. B.)

Sur l'utilisation de la phénylbutazone dans le syndrome neurotoxique du nourrisson. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 1954, **70**, 569-571.

- 9 — BRUSCA (A.)

L'activité transaminasique du sérum au cours de l'infarctus aigu du myocarde. Minerva med. (Torino), 1956, **47**, 1280,1286.

- 10 — CHARLES (F.) STEWART (A. B.) KENNETH (B.) TURNER (M. D.) NEW-YORK (N. Y.)

A note on pericardial involvement in coronary thrombosis. Amer. Heart. J. 1938, **15**, 232-234.

11 — CHINSKY (M.) SHERRY (S.)

Serum transaminase as a diagnostic aid. Arch. intern. Med. 1957, **99**, 556-568.

12 — COSTE (F.) ANTOINE (B.) Melle RAMPON (S.)

Les hémorragies digestives en cours des traitements par la phénylbutazone. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 1955, **71**, 100-114.

13 — CURRIE (J. P.), PEEBLES-BROWN (R. J.), WILL (G.)

Treatment of rheumatoid arthritis with phénylbutazone. Lancet, 1952, **263**, 15-16.

14 — DAVIES (H. R.), BARTER (R. W.), GEE (A.), HIRSON (C.)

Observations on the use of butazolidin in arthritis. Brit med. J. 1952, **2/4599**, 1392-1394.

15 — DELAUNAY (A.), BRUYET (P.)

La «C-Réactive-Protéine» et l'intérêt de sa recherche comme élément de contrôle les états inflammatoires. Rev. Fr. clin. biol. 1958, **3**, 176-179.

16 — DE MATTEIS (F.), BAROCELLI (C.), Turin.

Signification diagnostique et pronostique des éosinophiles dans l'infarctus du myocarde.

Congrès Mondial de Cardiologie (Résumés de Communications) 3^e
Bruxelles, 1958, 228.

17 — DE SEZE (S.), LEVERNIEUX (J.)

Incidents et accidents de la Butazolidine. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1953, **69**, 389-392.

18 — FABRE (J.), BERGER (A.)

L'influence sur la myocardite allergique expérimentale de la phénylbutazone, de la cortisone et d'un anti-histaminique. Sem. Hôp. Paris 1955, **31**, 87-93.

19 — FREELAND (D.)

Hazards of Phenylbutazone Treatment. Lancet 1953, **264**, 1236-1237.

20 — GIRAUD (G.)

La Delta - Cortisone dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Ann. Labo. Cardiol. Clin. méd. Montpellier, 1957, 218-227.

21 — GIRAUD (G.)

La Delta-Cortisone dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Méd. et Hyg. (Genève) 1958, n° 339, 281-283.

22 — GRAVIERE (J.)

Thrombophlébite variqueuse et butazolidine. 67 p. **dactylog. (Thèse Méd. Paris 1955.)**

23 — HEILMEYER (L.) HARWERTH (H. G.) DOXIE (J.) KRAUSS (R.)

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Butazolidin und seine Anwendung bei Leukämien, neoplastischen Prozessen und Lymphogranulomatozen. Arzneimitt. Forsch 1953, **3**, 161-175.

24 — HEISE (E. R.), KIMBEL (K. H.)

Untersuchungen über die Wirkung von 3,5 Dioxo - 1,2 - diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin bei der Ratte.

I-Mitteilung: die Verteilung im Organismus nach einmaliger iv. Injection. Arzneimitt. Forsch. 1956, **6**, 722-724.

25 — HEISE (E. R.)

Untersuchungen über die Wirkung von 3,5 Dioxo-1,2 diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin bei der Ratte.

2-Mitteilung: Die Verteilung der Substanz im Organismus nach wiederholter oraler Gabe. *Arzneimitt. Forsch.* 1956, **6**, 724-726.

26 — HOCKERTS (T.), ZABKA (R.)

Zur Gefäßaktivität von Pyrazolen (Irgapyrin und Butazolidin). *Arch. int. Pharmacodyn.* 1952, **91**, 85-95.

27 — ILIESCO (C.), KLEINERMANN (L.), POPESCO (D.) Bucarest.

Considération concernant le pronostic immédiat dans 262 cas d'infarctus du myocarde. **Congrès mondial de Cardiologie (Résumés des Communications)** 3^e Bruxelles 1958, 239-240.

28 — JOHNSON (A. S.), SCHEINBERG (S. R.), GERISH (R. A.), SALTZSTEIN H. C.)

Effect of cortisone on the size of experimentally produced myocardial infarcts. *Circulation*, (N. Y.) 1953, **7**, 224.

29 — KISSEL (P.), HARTEMANN (P.), ARNOULD (D.), DUREUX (F.), MARTIN (J.)

Hématome cérébelleux bilatéral consécutif à un traitement par la phénylbutazone. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, 1955, **71**, 393-399.

30 — KOCH (H.), LOHDING (M.)

Klinische Studie über die Butazolidin-WIRKUNG auf Herz und Kreislauf. *Deutsch. med. J.* 1958, **9**, 334-337.

31 — KOHLER (V.)

Über die Beziehungen des Butazolidins zum Heparin und «Antiheparinfaktor» des ACTH-Präparate. *Endokrinologie* 1955, **33**, 69-73.

32 — KORUS (W.), SCHRIEFERS (H.), DIRSCHERL (W.)

Über dem Stoffwechsel des Cortisons in der Rattenleber unter dem Einfluss von 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin. *Arzneimitt. Forsch.* 1956, **6**, 596-598.

33 — KUNG (H. L.)

Wirkung von Butazolidin auf eine artifizielle sterile Thrombophlebitis im Tierversuch Schweiz, *méd. Wschr.* 1955, **85**, 262-263.

34 KUZELL (W.C.), SCHAFFARZICK (R.W.), BROWN (B.), MANKLE (E.A.)

Phenylbutazone in rheumatoid arthritis and gout. *J. Amer. med. Ass.* 1952, **149**, 729-734.

35 — LAHAM (J.)

Les anévrismes pariétaux du cœur. *France, méd.* 1950 **13/10**, 3-14.

36 — LENEGRE (J.)

Cardiopathies par athérosclérose coronarienne. *Rev. prat. Paris* 1958, **8**, (N° spécial)

37 — LEHNARD (J. C.)

Toxic Effects of Phenylbutazone with Special Référence to Disorders of the Blood. *Brit. med. J.* 1953, **1/4823**, 1311-1313.

38 — LESTRADE (P.), PELLISSIER (A.)

La phénylbutazone dans le traitement des encéphalites aiguës. Presse méd. 1957, **65**, 712-715.

39 — LEVEQUE (J.)

A propos d'une forme nouvelle de chimiothérapie anti-inflammatoire; utilisation de la phénylbutazone dans les indications des hormones stéroïdes. 59 p., **dactylog. (Thèse Méd. Paris 1958)**.

40 — LEVY (M.), SICHERE (R. M.), Mmes TICHIT et MARCUS

Fréquence de l'atteinte rénale au cours des traitements par la phénylbutazone. J. Urol. méd. chir. 1955, **61**, 270-273.

41 — LOUYOT (P.), COLLIN (B.), PETIT (J.)

Agranulocytose après administration modérée de phénylbutazone. Rev. du Rhum. 1955, **22**, 145-149.

42 — MALIGNON (R.)

Contribution à l'étude des accidents causés par la phénylbutazone. Toulouse, Imp. Espic M. 1957, 60 p. (**Thèse Méd. Toulouse, 1957**).

43 — MASTER (A. M.), HARRY (L.), JAFFE (M. D.)

Coronary artery thrombosis with pericardial effusion. J. Amer. med. Ass. 1935, **104**, 1212-1214.

44 — MATHIEU (L.), COLLESON (L.), GIRARD (G.)

Manifestations cardiaques des goutteux. Arch. Mal. Cœur 1935, **28**, 136-153.

45 — MATHIEU (L.), PERNOT (C.), METZ (J.), ARMAND (P.), STREIFF (F.), ROBERT (J.)

Intérêt de la butazolidine dans le traitement de l'infarctus du myocarde. Note préliminaire à propos de 18 cas. Rev. méd. Nancy, 1959, **84**, 168-176.

46 — MATTHES (K.)

Therapie der akuten Koronarthrombose. Wien. Zschr. inn. Med. 1958, **39**, 328-333.

47 — MULLER (K.)

Vermeidung des Gefahren bei Behandlung von Thrombosen und Myokardinfarkten mit Antikoagulantien (Heparin, Cumarine) durch erfolgreiche Anwendung von Butazolidin. Schweiz. med. Wschr. 1957, **87**, 617-619.

48 — NORDY (S.)

Kombinert fenylbutazon antikoagulasjonsbehandling. Tskr. Norske lægefuren, 1958, **78**, 143-144.

49 — PALIARD (F.), PLAUCHU (M.)

Les péricardites avec épanchements dans l'évolution de l'infarctus du myocarde. Lyon méd. 1938, **161**, 285-296.

50 — PESTALOZZI (H.), CLAUSS (A.), SIGG (A.)

Retardwirkung von Butazolidin auf die Antikoagulantien vom Dieumaroltyp. Helv. med. Acta. 1958, **23**, 589-591.

51 — PROCTER (J. D.), EVANS (R. G.)

Toxic effects of phénylbutazone. Lancet, 1953, **264**, 1047.

52 — PULVER (R.)

Ueber die Hemmung des enzymatischen Abbaus von Pharmaka durch Butazolidin. Arch. int. pharmacodyn. 1954, **98**, 437-442.

53 — PULVER (R.), WILHELMI (G.)

Ueber den Einfluss insbesondere von Irgapyrin auf die Blutkonzentration der p-Aminosalicylsäure (Retardwirkung) Schweiz.Z.Tuberk. 1952, **9**, 86-97.

54 — RAVINA (A.), PESTEL (M.), PONS (B.), REBOUL (R.)

Applications des substances anti-inflammatoires au traitement des maladies infectieuses. Presse méd. 1954, **62**, 1265-1267.

55 — REGLI (J.), PULVER (R.)

Über Irgapyrin als Retardmittel. Schweiz. Z. Tuberk. 1952, **9**, 312-318.

56 — ROJAS (R. A.), Tucuman Argentine.

Butazolidina en la angina de pecho e infarcto de miocardio. **Congrès Mondial de Cardiologie, (Résumés des Communications)** 3^e Bruxelles, 1958 543.

57 — SALBREUX (R.)

La place de la phénylbutazone dans le traitement actuel de la maladie de Bouillaud, chez l'enfant. Paris, Imp. Hemmerlé, Petit et Cie. 1957, 68 p. (**Thèse, Méd. Paris, 1957**).

58 — SIGG (K.)

Zur Behandlung der Venenthrombose mit Butazolidin. Schweiz, méd. Wschr. 1955, **85**, 261-262.

59 — SIGG (A.), PESTALOZZI (H.), CLAUSS (A.), KOLLER (F.)

Verstärkung der Antikoagulantienwirkung durch Butazolidin. Schweiz, med. Wschr. 1956, **42**, 1194-1195.

60 — SIGUIER (F.), ZARA (M.), PERLES CHIMENES (H.)

Hémorragies digestives survenant au cours de traitements par la Butazolidine. Bull. Soc. méd. Hôp. Paris. 1953, **69**, 248-253.

61 — SIMONIN (R.), FAU (J.)

Accident au cours du traitement d'une spondylarthrite ankylosante par la phénylbutazone. Presse, méd., 1954, **62**, 1518.

62 — STEIN (I. D.), ROSE (A. O.)

Treatment of superficial Thrombophlebitis with Phenylbutazon (Butazolidin) Arch. intern. Méd. 1954, **93**, 899-905.

63 — STEINBERG (D.)

Transaminase sérique en tant qu'indice de nécrose myocardique. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 1955, **89**, 31-34.

64 — STEINBROCKER (O.)

Phenylbutazone Therapy of anhrthis and other painful musculo-skeletal disorders. J. Amer. med. Ass. 1952, **150**, 1087.

65 — STEPHENS (C.A.L.), YEOMAN (E.E.), HOLBROOK (W. P.), HILL (D. F.), GOODIN (W. L.)

Benefits and toxicity of phenylbutazone (Butazolidin) in rheumatoid arthritis. J. Amer. med. Ass. 1952, **150**, 1084-1087.

66 — STERNBERG (M.)

Pericarditis epistenocardica. Wien. med. Wschr. 1910, **60**, 14-19.

67 — VOELKEL (A.)

Zum Problem der Grenzflächenwirksamkeit von Pyrazolderivaten Arch. int. pharmacodyn. 1955, **102**, 194-206.

68 — WILHELMI (G.)

Ueber die Retardwirkung von Dioxodiphenylbutyl-Pyrazolidin (Butazolidin) auf verschiedene Pharmaka, insbesondere Analgetica. Helv. physiol. pharmacol. Acta 1952, **10**, C 33-35.

69 — WILHELMI (G.)

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Irgapyrin sowie Cortison und ACHT bei experimentellen Arthritiden. Praxis 1951, **40**, 789-804.

70 — WILHELMI (G.)

Über die entzündungshemmende Wirkung von Cortison, ACHT und anderen Antiphlogistica. Medizinische 1952, **50**, 1591-1595.

71 — WILHELMI (G.)

Beitrag zur Frage der Stimulation des Hypophysen-Nebennieren-Systems durch Pyrazole. Arch. exp. Path. Pharmacol. 1954, **222/1-2**, 169-171.

TABLES DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I — Rappel sur la Butazolidine	
— Propriétés physico-chimiques	3
— Mouvements dans l'organisme	3
— Propriétés pharmacologiques	4
— Applications thérapeutiques classiques	5
— Accidents thérapeutiques	7
— Mécanisme d'action	9
CHAPITRE II — Travaux antérieurs concernant l'emploi des «anti-inflammatoires» dans la thérapeutique de l'infarctus du myocrade.	
— Travaux de Muller et Tischendorf	12
— Travaux de Giraud	14
CHAPITRE III — Observations originales.	
— Nombre de cas	17
— Choix des malades	17
— Schéma thérapeutique	18
— Exposé des observations	19
Observation n° 1	19
Observation n° 2	21
Observation n° 3	21
Observation n° 4	22
Observation n° 5	23
Observation n° 6	24
Observation n° 7	24
Observation n° 8	25
Observation n° 9	25
Observation n° 10	26
Observation n° 11	27
Observation n° 12	28
Observation n° 13	28
Observation n° 14	29
Observation n° 15	29
Observation n° 16	30
Observation n° 17	31
Observation n° 18	32
Observation n° 19	33
Observation n° 20	34
Observation n° 21	34
Observation n° 22	35
Observation n° 23	36
Observation n° 24	37
Observation n° 25	38
Observation n° 26	39
Observation n° 27	39
Observation n° 28	40
Observation n° 29	42
Observation n° 30	42
CHAPITRE IV — Résultats.	
— Résultats globaux	45
— Résultats analytiques	46
Critères cliniques	46
Critères électrocardiographiques	53
Critères biologiques	54
Quelques cas particuliers	62
— Incidents thérapeutiques	63
CHAPITRE V — Traitement de l'angine de poitrine par la Butazolidine.	
— Observations	65
— Travaux argentins	67
— Essai d'explication du mécanisme d'action de la Butazolidine	67
CONCLUSIONS	71
BIBLIOGRAPHIE	73

Imprimerie REINERT
Avenue Leclerc de Hauteclocque
M E T Z
